

ИНТЕРМЕДИКА

КЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Маркова И.В.
Афанасьев В.В.
Цыбульский Э.К.
Неженцев М.В.

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКАЯ НАУЧНАЯ АССОЦИАЦИЯ
КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ И КЛИНИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

КЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

*Рекомендовано Управлением научных и образовательных
медицинских учреждений Министерства здравоохранения России
в качестве учебного пособия*

Под редакцией
д.м.н., профессора И.В. Марковой
д.м.н. В.В. Афанасьева
д.м.н., профессора Э.К. Цыбулькина
д.м.н., профессора М.В. Неженцева

«ИНТЕРМЕДИКА»
Санкт-Петербург
1998

УДК 616.89-008.441.13-0532(021)
ББК 57.334.194

Рецензенты: Заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии проф. В.И. Гордеев
Главный специалист отдела нейрофармакологии НИ ИЭМ з.д.н. проф. П.П. Денисенко
Директор института токсикологии МЗ РФ проф. А.Н. Петров

К 49

«Клиническая токсикология детей и подростков» под редакцией Марковой И.В., Афанасьева В.В., Цыбулькина Э.К., Неженцева М.В., Санкт-Петербург, Интермедика, 1998, 304 стр. с илл.

ISBN 5-89720-005-X

ISBN 5-89720-006-8 (т.1)

Монография представляет собой руководство по клинической токсикологии и одновременно справочник по фармако- и токсикодинамике современных лекарственных препаратов. Рассмотрено свыше 500 соединений и их гомологов в единой системе изложения материала. Представлены клинические примеры собственных наблюдений и любезно предоставленные случаи из практики зарубежных коллег. Даны таблицы совместимости рассматриваемого соединения с препаратами других фармакологических групп, приведены сведения о параметрах токсикокинетики рассматриваемых веществ и способы химико-токсикологической экспресс-диагностики острых отравлений.

ISBN 5-89720-005-X
ISBN 5-89720-006-8 (т.1)

© «ИНТЕРМЕДИКА», 1998

Коллектив авторов.

В.В. Афанасьев

доктор медицинских наук,
профессор кафедры неотложной медицины.
Санкт-Петербургская Медицинская академия
последипломного образования.

Ю.С. Бородкин

доктор медицинских наук, профессор.
Санкт-Петербургская Медицинская академия
последипломного образования.

Т.И. Браилова

Межрайонный наркологический диспансер № 1,
Санкт-Петербург.

Ю.Н. Васильев

заведующий орг. отделом Городского
наркологического диспансера,
Санкт-Петербург.

В.Д. Великова

кандидат медицинских наук,
ассистент кафедры клинической токсикологии.
Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования.

Л.А. Воронкова

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фармакологии.
Санкт-Петербургская Педиатрическая
академия.

В.А. Гусель

доктор медицинских наук, профессор.

А.В. Добронравов

доктор медицинских наук, профессор.

М.А. Иванова

Кафедра фармакологии.
Санкт-Петербургская Педиатрическая
медицинская академия.

Г.А. Корчагина

кандидат медицинских наук.
Кафедра наркологии.
Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования.

Е.А. Кошкин

кандидат медицинских наук,
заведующий отделом эпидемиологии.
НИИ наркологии МЗ России,
Москва.

И.П. Лапин

доктор медицинских наук, профессор.
Санкт-Петербургский Психоневрологический
институт имени С.М. Бехтерева.

И.В. Маркова

доктор медицинских наук, профессор.
Санкт-Петербургская Педиатрическая

медицинская академия.

И.Б. Михайлов

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой клинической
фармакологии.

Санкт-Петербургская Педиатрическая
медицинская академия.

М.В. Неженцев

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой фармакологии.
Ректор Санкт-Петербургской Педиатрической
медицинской академии.

В.Б. Прозоровский

доктор медицинских наук, профессор,
заслуженный деятель науки,
лауреат государственной премии СССР.
Институт военной медицины.

Г.А. Пташник

кандидат медицинских наук.
Кафедра фармакологии.
Санкт-Петербургская Педиатрическая
медицинская академия.

А.М. Ротледер

кандидат медицинских наук,
доцент кафедры фармакологии.
Санкт-Петербургская Педиатрическая
медицинская академия.

Е.В. Стреляная

подростковый нарколог.
Городской наркологический диспансер,
Санкт-Петербург.

С.Х. Фельдман

старший врач реанимационной
кардиологической бригады.
Санкт-Петербургская служба Скорой
медицинской помощи.

Э.К. Цыбульский

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой Неотложной педиатрии.
Главный детский анестезиолог-реаниматолог
Санкт-Петербурга.
Санкт-Петербургская Педиатрическая
медицинская академия.

Н.П. Шестакова

Химико-токсикологическая лаборатория
Института скорой помощи
имени Ю.Ю. Джанелидзе, Санкт-Петербург.

С.Е. Шпиленья

доктор биологических наук, профессор.
Санкт-Петербургская Педиатрическая
медицинская академия.

СОДЕРЖАНИЕ

I том

Предисловие.	9
-------------------	---

ЧАСТЬ I. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ВОЗРАСТНОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

Глава 1. Введение (д.м.н. В. В. Афанасьев)	11
Глава 2. Возрастные особенности токсикокинетики (д.м.н., профессор И. В. Маркова)	16
Перемещение ядов в организме.	16
Всасывание ядов	18
Всасывание из желудочно-кишечного тракта	18
Всасывание летучих и парообразных веществ.	20
Всасывание через кожу.	20
Распределение	20
Элиминация	24
Биотрансформация	24
Экскреция	25
Глава 3. Механизмы действия ядов (влияние на медиаторные системы) (д.м.н. В. В. Афанасьев).	31
Общие положения	31
Нейромедиаторные механизмы действия ядов.	31
Холинореактивные системы.	35
Адренореактивные системы.	37
Дофаминореактивные системы	37
Серотонинореактивные системы	39
ГАМК-ергические системы	42
Глутаматергические системы	43
Аденозинергические (пуринергические) системы.	44
Гистаминергические системы	46
Глава 4. Клиническая оценка действия ядов на медиаторные системы (д.м.н. В. В. Афанасьев).	48
Глава 5. Оценка специфических клинико-лабораторных симптомов воздействия яда (д.м.н. В. В. Афанасьев, д.м.н., профессор Э. К. Цыбулькин)	53
Глава 6. Особенности течения острых отравлений в детском возрасте (д.м.н., профессор Э. К. Цыбулькин)	60
4 периода развития отравления.	60
Клиническая оценка действия ядов.	63
Глава 7. Стабилизация состояния больного (д.м.н., профессор Э. К. Цыбулькин, д.м.н. В. В. Афанасьев).	64
Оценка повреждений на месте первичного воздействия яда	64
Первичный физикальный осмотр пострадавшего	65
Оценка адекватности дыхания и терапия дыхательной недостаточности	65
Оценка и поддержание адекватности кровообращения.	68
Оценка тяжести неврологических расстройств	74
Глава 8. Удаление невсосавшегося яда (д.м.н. В. В. Афанасьев, д.м.н., профессор Э. К. Цыбулькин)	82
Рвотные средства и рефлекторная стимуляция рвоты	82
Промывание желудка	83
Глава 9. Антидоты и антагонисты (д.м.н. В. В. Афанасьев, д.м.н., профессор И. В. Маркова)	88
Противоядия, образующие соединения с высоким сродством к яду	88
Противоядия, связывающие яды (хелатообразователи).	90
Противоядия, предотвращающие «летальный синтез» или «реакцию токсификации»	91
Фармакологические антагонисты	93
Иммунные противоядия.	99
Антиоксиданты и антигипоксанта в лечении острых отравлений	99
Глава 10. Активная детоксикационная терапия (д.м.н., профессор Э. К. Цыбулькин)	105
Методы детоксикационной терапии.	105
Методы стимуляции естественных процессов очищения организма	105
Методы искусственной физико-химической детоксикации.	109

Глава 11. Токсикосиндромы органной недостаточности и осложнения соматогенного периода (д.м.н., профессор Э. К. Цыбульский, д.м.н. В. В. Афанасьев)	111
Повреждения нервной системы	111
Повреждения респираторной системы	113
Поражение почек	114
Поражение печени	116
Поражение крови и костного мозга	118
Список литературы к части I	121

ЧАСТЬ II. ВОПРОСЫ ЧАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОТРАВЛЕНИЯ И ИНТОКСИКАЦИИ.

Раздел А. Отравления препаратами наркотического типа действия	123
1. Злоупотребление веществами, вызывающими химическую зависимость (д.м.н., профессор И. В. Маркова, д.м.н. В. В. Афанасьев)	
2. Подростки и психоактивные вещества (д.м.н., профессор Ю. С. Бородин, Е. А. Кошкина, к.м.н. Г. А. Корчагина, к.м.н. Ю. Н. Васильев, Е. В. Стреляная)	126
3. Наркомания и токсикомания у детей и подростков (д.м.н., профессор А. В. Добронравов, Т. И. Братилова)	132
4. Отравления наркотическими анальгетиками (д.м.н., профессор И. В. Маркова, д.м.н. В. В. Афанасьев)	134
Общие положения	134
Фармакокинетика	134
Патогенез и клиника отравлений	136
Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика	141
Дифференциальная диагностика	141
Лечение отравления	143
Особенности интоксикации, на которые следует обратить внимание	146
5. Отравления кокаином (д.м.н., профессор И. В. Маркова, д.м.н. В. В. Афанасьев)	147
Общие положения	147
Эпидемиология отравления кокаином	147
Токсикокинетика кокаина	148
Механизм токсического действия и патогенез острого и хронического отравления кокаином	148
Клиническая картина острого отравления кокаином	149
Функциональная диагностика отравлений кокаином	150
Лабораторная и химико-токсикологическая диагностика отравлений кокаином	151
Дифференциальный диагноз	152
Лечение отравлений кокаином	152
Удаление яда	154
Особенности клинического течения интоксикации	154
6. Отравления фенамином и эфедрином (д.м.н., профессор И. В. Маркова, д.м.н. В. В. Афанасьев)	155
Общие положения	155
Токсикокинетика	156
Механизм токсического действия	157
Клиническая картина отравления	157
Дифференциальная диагностика	158
Лечение	158
Клиника отравления эфедроном	159
Особенности токсикогенной и соматогенной фазы отравления	161
Случай отравления эфедроном	161
7. Злоупотребление кофеином (д.м.н., профессор И. В. Маркова, д.м.н. В. В. Афанасьев)	162
Общие положения	162
Эпидемиология кофеинизма	162
Фармакокинетика кофеина	162
Механизм токсического действия	163
Клиника отравлений кофеином	164
Дифференциальная диагностика	164
Лабораторная диагностика и принципы лечения	164
Пример	165
8. Отравления ЛСД (д.м.н., профессор И. В. Маркова, д.м.н. В. В. Афанасьев)	166
Общие положения	166

Токсикокинетика	166
Клиническая картина отравления	167
Дифференциальная диагностика	168
Лечение	168
Особенности токсикогенной и соматогенной фаз отравления	170
9. Отравления фенциклидином (д.м.н., профессор И. В. Маркова, д.м.н. В. В. Афанасьев)	171
Общие положения	171
Токсикокинетика	171
Механизм токсического действия	171
Клиническая картина	172
Лечение	172
Особенности токсикогенной и соматогенной фаз	173
10. Злоупотребление кетаминот (калпсолот) (д.м.н., профессор И. В. Маркова)	174
11. Отравления марихуанот (д.м.н., профессор И. В. Маркова, д.м.н. В. В. Афанасьев)	175
Общие положения	175
Фармакокинетика марихуаны	175
Патогенез и клиника интоксикации	176
Лечение острой передозировки марихуанот	177
Особенности течения токсикогенной и соматогенной фаз отравления	177
12. Отравления мескалином (д.м.н., профессор И. В. Маркова)	179
13. Отравления псилоцибином (д.м.н., профессор И. В. Маркова)	180
14. Отравления дурманот (д.м.н., профессор И. В. Маркова)	181
15. Злоупотребление декстрометорфанот (д.м.н., профессор И. В. Маркова)	182
16. Отравления никотином (з.д.н. д.м.н., профессор В. Б. Прозоровский)	183
Общие положения	183
Токсикокинетика	183
Механизм действия	183
Патогенез отравления	183
Клиническая картина отравления	183
Лечение	184
17. Злоупотребление летучими веществами (д.м.н., профессор И. В. Маркова)	185
Общие положения	185
Отравления бензолот, ксилотолот, толуолот	185
Отравления газолитот	187
Отравления нитритами	187
Отравления ацетонот	187
18. Явления лишения (абстинентный синдром у новорожденных) (д.м.н., профессор И. В. Маркова)	189
Список литературы к разделу А	193
Раздел Б. Отравления центральнодействующими препаратами	195
1. Отравления антидепрессантами (д.м.н., профессор И. П. Лапин, д.м.н. В. В. Афанасьев)	195
Общие положения	195
Эпидемиология отравлений антидепрессантами	196
Механизм токсического действия	196
Токсикокинетика антидепрессантов	199
Клиническая картина отравления	200
Дифференциальная диагностика	202
Лечение	202
Особенности клинического течения интоксикации	205
2. Отравления транквилизаторами (д.м.н. В. В. Афанасьев, д.м.н., профессор И. П. Лапин)	206
Общие положения	206
Эпидемиология отравлений бензодиазепинами	206
Фармакокинетика	206
Клиническая картина отравления мепротанот (мепробаматот)	209
Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика	209
Лечение	209
Особенности токсикогенной и соматогенной фаз отравления	211
3. Отравления производными фенотиазина — седативными нейролептиками (д.м.н. В. В. Афанасьев, з.д.н. д.м.н., профессор В. Б. Прозоровский)	213
Общие положения	213
Фармакокинетика	213
Механизм токсического действия	214
Клиническая картина отравления	215

Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика	216
Принципы лечения	216
Особенности токсикогенной и соматогенной фаз	218
Описание случая	218
4. Отравления антипсихотическими нейролептиками (д.м.н. В. В. Афанасьев)	219
Общие положения	219
Эпидемиология отравлений антипсихотическими нейролептиками	219
Структура и классификация группы	219
Механизм токсического действия	221
Токсикокинетика представителей группы	222
Клиническая картина отравления антипсихотическими нейролептиками	222
Лечение отравлений антипсихотическими нейролептиками	225
Особенности клинического течения интоксикации	227
Отравление галоперидолом (описание случая) (д.м.н., профессор А. В. Добронравов)	227
5. Отравления противоэpileптическими средствами (д.м.н. В. В. Афанасьев)	229
Общие положения	229
Эпидемиология отравлений противоэpileптическими средствами	229
Токсикокинетика представителей группы	229
Механизм токсического действия	230
Клиническая картина отравлений	232
Отравление карбамазепином	232
Особенности отравления другими противоэpileптическими средствами	232
Лабораторные, функциональные и химико-токсикологические исследования	232
Дифференциальная диагностика	233
Лечение	233
Особенности течения токсикогенной и соматогенной фаз отравления	234
6. Отравления веществами М-холиноблокирующего действия (з.д.н. д.м.н., профессор В. Б. Прозоровский)	236
Общие положения	236
Фармакокинетика	237
Механизм действия	237
Патогенез отравления	237
Клиника отравления	239
Дифференциальный диагноз	241
Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика	241
Лечение	241
Особенности токсикогенной и соматогенной фаз	244
7. Отравления противогистаминными средствами (Н1-лтиками) (д.м.н. В. В. Афанасьев, к.м.н. доцент А. М. Ротледер)	245
Общие положения	245
Фармакокинетика Н1-лтиков	245
Патогенез и клиника отравления	246
Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика	248
Дифференциальный диагноз	248
Лечение	248
Особенности течения токсикогенной и соматогенной фаз отравления	250
Описание случая	250
8. Отравления жаропонижающими и нестероидными противовоспалительными средствами (к.м.н. доцент А. А. Воронкова)	252
Общие положения	252
Фармакокинетика	252
Отравления парацетамолом	253
Дифференциальный диагноз	254
Лечение	255
Отравления фенацетином	255
Лечение	255
Отравления салицилатами	255
Механизм токсического действия салицилатов	256
Клиническая картина отравления салицилатами	256
Лабораторные, инструментальные и химико-токсикологические исследования	258
Дифференциальная диагностика	258
Лечение	258
Отравления ибупрофеном	259
Отравления амидопирином	259
Лечение	261
Отравления препаратами других НПВС	261

9. Отравления ксантинами (к.м.н. доцент А. М. Ротледер, д.м.н. В. В. Афанасьев)	262
Общие положения	262
Эпидемиология отравлений	262
Фармакокинетика ксантинов	262
Патогенез и клиника отравления	263
Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика	264
Принципы лечения	264
Особенности токсикогенной и соматогенной фаз	266
Описание случая	267
10. Отравления барбитуратами (д.м.н., профессор И. В. Маркова, д.м.н. В. В. Афанасьев, д.м.н., профессор Э. К. Цыбульский).	269
Общие положения	269
Фармакокинетика барбитуратов	269
Патогенез и клиническая картина отравления	270
Дифференциальная диагностика	273
Лабораторная диагностика	273
Лечение	274
Особенности токсикогенной и соматогенной фаз	276
11. Отравления другими снотворными (д.м.н., профессор И. В. Маркова, д.м.н. В. В. Афанасьев)	277
Общие положения	277
Отравления бромкарбамидами	277
Отравления ноксироном	278
Отравления метаквалонем	278
Отравления снотворными производными бензодиазепинов	278
Список литературы к разделу Б	280
Таблица дозировок некоторых лекарственных препаратов у детей	284
Список сокращений	292
Предметный указатель	294

Предисловие

За последние годы все увеличивается гибель людей, в том числе детей и подростков, от несчастных случаев: дорожно-транспортных происшествий и отравлений.

У детей отравления обычно возникают случайно из-за небрежного хранения дома как лекарств, так и средств бытовой химии и из-за недосмотра взрослых членов семьи.

У старших детей и подростков отравления могут быть случайными, но нередко они оказываются преднамеренными. В этом возрасте дети начинают пробовать наркотики и средства, вызывающие токсикоманию. Во второй части I тома приведены соответствующие статистические данные по России, Санкт-Петербургу и Москве. Из них следует, что значительный процент учеников старших классов общеобразовательных школ, учащихся техникумов и профессиональных училищ пробуют названные вещества. Особенно много «пробовальщиков» среди подростков без определенных занятий, часть из них становится наркоманами.

Употребление наркотиков и токсических веществ приводит как к острым отравлениям из-за передозировки принимаемого вещества, так и к возникновению психической и физической зависимости от наркотика (наркомании) или токсических веществ (токсикомании), являющейся уже хронической интоксикацией организма.

Детский организм характеризуется рядом морфологических и функциональных особенностей, связанных с незрелостью биологических систем и продолжающимся их развитием. Поэтому и реакции детского организма на токсиканты и качественно, и количественно могут отличаться от таковых у взрослых людей. Центральная нервная система ребенка более интенсивно реагирует на психоактивные вещества, особенно на депримирующие средства. Функция сердечно-сосудистой системы у детей и подростков более лабильна и может отреагировать на яд интенсивнее. Элиминирующие органы (печень, почки) сами легче поддаются воздействию токсического вещества, что затрудняет его удаление из организма. В связи со сказанным и оказание медицинской помощи отравившемуся ребенку более сложная задача.

Между тем, руководств по оказанию помощи детям при отравлениях очень мало, они опубликованы давно, поэтому их нет в продаже. Так, двое из редакторов настоящего издания, профессора И. В. Маркова и Э. К. Цыбулькин, были авторами двух изданий руководства для

врачей «Отравления в детском возрасте», вышедших в 1971 и 1977 годах (под редакцией профессоров И. В. Марковой и А. М. Абезгауза). В этом руководстве с позиций того времени достаточно детально рассматривались этиология, патогенез и лечение наиболее часто встречавшихся тогда отравлений. В 1986 г. была издана переводная книга Х. Михова, очень сжато дававшая рекомендации по оказанию медицинской помощи детям.

С момента издания этих книг прошло много времени, в больницы поступают дети и подростки, отравившиеся новыми лекарствами, новыми средствами бытовой химии. Все чаще врачи встречаются с подростками, отравившимися наркотиками и токсическими веществами.

В 1995 г. на Украине вышла монография Л. К. Ефимовой и В. М. Бора «Лекарственные отравления у детей». Однако эта книга малодоступна читателям России, к тому же в ней нет сведений об отравлениях средствами бытовой химии, наркотиками и другими токсикантами.

Цель настоящего издания — охарактеризовать современное положение с отравлениями детей и подростков. Книга оказалась большой, поэтому выйдет в двух томах.

Первый том состоит из трех частей. В первой части представлены общие сведения об отравлениях, механизмах токсического действия ядов, их вмешательствах в нейромедиаторную функцию; охарактеризованы «медиаторные» синдромы, возникающие при отравлении разными веществами, мероприятия, направленные на удаление яда, восстановление нарушенных функций, назначение антагонистов, меры по устранению последствий отравлений. Во второй части даны сведения об отравлениях детей и подростков наркотиками и средствами, вызывающими токсикоманию: морфином и другими наркотическими анальгетиками; кокаином, амфетаминами (включая «экстази», «Адам», «Ева» и пр.), эфедрином, эфедроном, фенциклидином, мескалином, псилоцибином, ЛСД, летучими веществами и пр. В третьей части представлены сведения об отравлениях нейротропными средствами: антидепрессантами, различными нейролептиками, транквилизаторами, противогистаминными средствами, нестероидными противовоспалительными средствами, снотворными, противоэпилептическими средствами, М-холинолитиками и пр.

Во II томе охарактеризованы отравления сердечно-сосудистыми средствами (сердечными гликозидами, бета-адреноблокаторами, блокаторами

кальциевых каналов, резерпином, клофелином), коррозивными ядами (кислотами, щелочами, марганцево-кислым калием, борной кислотой, фенолом и его производными, йодом, перекисью водорода), препаратами тяжелых металлов (железа, свинца, ртути, таллия, лития), мышьяком, бытовыми химическими средствами (фосфорорганическими соединениями, хлорорганическими соединениями, паракватом, углеводородами, хлорированными углеводородами, угарным газом, этанолом и другими спиртами), ядами природного происхождения (ядовитыми растениями, грибами, пчелиным и змеиным ядом) и некоторыми другими веществами (антибиотиками, витаминами, метгемоглобинообразователями, хингамином и пр.). Во втором томе есть специальная глава, посвященная химико-токсикологическому анали-

зу биоматериалов (промывных вод, крови, мочи) на содержание в них ядовитых веществ, а также анализ неизвестных растворов, таблеток, порошков, которыми произошло отравление.

В каждой частной главе двух томов рассмотрены эпидемиология данного отравления, фармакокинетика яда, патогенез и клиническая картина отравления, лечение. В большинстве глав представлены сведения о возможных последствиях назначения различных фармакологических веществ на фоне конкретного отравления.

При написании книги использованы современные и базовые литературные сведения, а также собственный опыт лечения больных.

Авторы будут признательны читателям за все замечания, которые будут учтены при переиздании книги.

ЧАСТЬ I

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ВОЗРАСТНОЙ ТОКСИКОЛОГИИ

Глава 1.

Введение

Проблема острых отравлений лекарственными препаратами и их передозировок является одной из актуальных интердисциплинарных задач клинической медицины. По данным Всемирной Федерации Токсикологических Центров (1995) в современном мире происходит формирование токсической ситуации, которая вызвана в первую очередь ростом числа отравлений, зарегистрированным практически во всех странах.

Вместе с тем увеличение количества лекарств (в том числе и на отечественном рынке), с одной стороны, расширяет возможности фармакотерапии, а с другой — усложняет процесс управления фармакодинамикой: различные клинические синдромы, возникающие в результате нерациональных сочетаний фармакологических веществ, часто не находят объяснения практикующими врачами.

Злободневным вопросом выступают токсикологические аспекты наркоманий, токсикоманий и острых передозировок «нелегальных» препаратов с наркогенным потенциалом действия, а также криминогенные отравления с целью убийства или приведения человека в беспомощное состояние. Американскими экспертами зарегистрировано массовое отравление в штате Нью-Йорк из-за применения синтетических фентанилов — по последствиям и количеству поступления больных сравнимое с массовой катастрофой (Goldfrank L., Материалы I Всемирной Конференции по Массовым Катастрофам. Рим, 1992).

Для северо-западного региона России особую актуальность приобрели острые отравления лекарствами, которые достигли 70%—80% от общего числа поступивших токсикологических больных (НИИ им. Ю. Ю. Джанелидзе, отчеты Центра по лечению острых отравлений).

По данным Бюро судебно-медицинской экспертизы г. Санкт-Петербурга с 1987 за 4 года список лекарственных препаратов, которыми произошло отравление, увеличился с 60 до 215 наименований. Ежегодное поступление больных в центр Института скорой помощи им. Ю. Ю. Джанелидзе превышает 5 тысяч человек. Летальность при тяжелых формах

интоксикации лекарствами составляет 15%. Отравления клонидином, антихолинергическими средствами, адренергическими препаратами формируют массовое поступление больных в токсикологические центры страны.

В ранней токсикогенной фазе отравления развивается взаимодействие яда с биологическими мишенями в организме, происходит избирательное токсическое действие. Поэтому в общий раздел монографии включены современные сведения о структуре и функции основных нейротрансмиттерных систем, которые участвуют в реализации токсических эффектов яда в ранней токсикогенной фазе.

Избирательное действие сменяется общетоксическими явлениями и приобретает характер общеизвестных клинических синдромов. Их глубина и тяжесть отражают также степень эндогенной интоксикации, которая связана с действием яда.

Современная концепция медиаторного действия ядов послужила авторам основой для разработки клинической токсикологической классификации и создания алгоритма диагностики острых отравлений синаптотропными средствами. Изменения показателей системной гемодинамики легли в основу шести автономных («медиаторных») синдромов, которые позволяют оценить тяжесть состояния больного и определить посиндромную терапию на ранних этапах отравления. Определение медиаторного токсикосиндрома имеет большое практическое значение. Оно дает возможность клинически определить групповую принадлежность токсиканта (в том числе на догоспитальном этапе оказания помощи, когда специальные исследования недоступны), позволяет выбрать рациональный антагонист, определить пути профилактики поздних осложнений при острых отравлениях лекарственными препаратами, такими как антихолинергические средства, антипсихотические нейролептики, наркотические анальгетики и др. В последние годы фундаментальные исследования структуры рецепторов послужили поводом к внедрению в практику лекарственных препаратов с высокой избирательностью действия.

В различных областях медицины селективно действующие препараты являются ценным средством в фармакотерапии, в клинической токсикологии подобные соединения могут играть роль новых конкурентных и неконкурентных антагонистов. Они воздействуют на патогенез отравления за счет активации (или блокады) системы рецепторов, «работающей» противоположно действию яда, тем самым они снижают остроту вызываемых ими функциональных повреждений.

Степень опасности вещества, с которым произошел контакт ребенка, зависит от принятой дозы, пути введения и времени экспозиции яда. Многие вещества, оказываясь абсолютно не токсичными при наружной аппликации, могут вызвать развитие крайне тяжелых процессов при другом пути введения (например, наружная аппликация талька безопасна, попадание

талька в дыхательные пути опасно, т. к. вызывает развитие пневмонии, а введение талька в составе наркотического средства — смертельно из-за развития острого правостороннего эндокардита).

В токсикологическом центре должна существовать служба оперативной информации о токсичности и опасности химических веществ. С этой целью зарубежные страны используют базы данных для быстрой информации населения и врачей, одна из которых разработана компанией Micromedex, Inc. и является всемирно признанной.

Для быстрого ориентирования при оценке степени токсичности яда уместно применение классификации С. Д. Заугольникова (см. табл. 1).

Большинство лекарственных препаратов представляют собой 1—2 классы опасности (см. табл. 2).

Таблица 1

Классификация ядов С.Д.Заугольникова с соавторами (1967)

Степень (класс) токсичности	Ингаляционное введение		Энтеральное введение
	CL ₅₀ (мг/л)	ПДК (мг/м ³)	DL ₅₀ (мг/кг)
Чрезвычайно токсичные	1	1	15
Высокотоксичные	1—10	10	15—150
Умеренно токсичные	11—40	100	151—1500
Малотоксичные	40	100	более 1500

CL — летальная концентрация; ПДК — предельно допустимая концентрация; DL — летальная доза.

Таблица 2

Деление лекарственных и химических веществ на группы в зависимости от их токсичности (Маркова И.В., Абезгауз А.М., 1977)

Токсические и смертельные дозы для детей (на один прием)						
до 50 мг	50—100 мг	100—500 мг	1,0—5,0 г	5,0—20,0 г	20,0—50,0 г	более 50,0 г
аминазин атропин дигитоксин дигоксин меркаптофос резерпин стрихнин фенадон цианиды кокаин	амитриптилин армин имизин метафос морфин нибуфин тиофос фенамин фосарбин фосфакол	аймалин димедрол дипразин кодеин скополамин тиоридазин фосамид хинидин циклизин	амидопирин барбамил железа сульфат кислота борная кислота щавелевая калия перманганат ксантины меперидин мепротан метаквалон метохлор натрия нитрит натрия салицилат нашатырный спирт трихлорметафос хинин хингамин хлорофос этаминал-натрий	авенин барбитал ДДТ кислота азотная кислота соляная карбромал ноксирон трихлорэтилен фенобарбитал фтивазид хлорофос	дихлорэтан бензин керосин 40% р-р этанола (для детей раннего возраста) гексахлорбензол метилацетофос пергидроль	метанол 40% р-р этанола (для детей старшего возраста)

Таблица 3

**Лекарственные препараты, способные вызвать потенциально смертельные отравления
у детей с массой тела до 10 кг**

Препарат	Минимальная летальная доза в мг/кг массы	Максимальное количество мг вещества в одной таблетке препарата	Количество таблеток, вызывающих потенциально смертельное отравление
хингамин	20	500	1
имипрамин	15	150	1
дезипрамин	15	75	2
амитриптилин	15	100	1
хинин	80	650	1—2
эуфиллин	8,4	250—500	1—2
тиоридазин	15	200	1
аминазин	25	250	1—2
метилсалицилат (трилизат)	200	1000	1—2
препараты камфоры	100	1 г на 5 мл р-ра; 300 (порошки)	1 чайная ложка, 1 порошок

Таблица 4

**Лекарственные препараты, способные вызвать потенциально смертельные отравления
у детей с массой тела более 10 кг**

Препарат	Минимальная летальная доза в мг/кг массы	Максимальное количество мг вещества в одной таблетке препарата	Количество таблеток, вызывающих потенциально смертельное отравление
ипразид	25	15	15
дифеноксилат (ломотил)	1,2	25	5
кодеин	15	60	3
пентазоцин	45	50	9
димедрол (дифенгидрамин)*	25	50	5
орфенадин	25	50	5

* входит в состав многочисленных импортных средств от простуды.

Со второго года жизни дети вступают в новый период развития, у них увеличивается познавательная деятельность, связанная с интенсивным изучением объектов окружающей среды. Одним из главных инструментов познания служит вкусовое восприятие предметов, поэтому наибольшее число случайных отравлений у детей приходится на возраст от 1 года до 4 лет. Если у взрослых острые отравления в подавляющем большинстве случаев являются преднамеренными, то отравления у детей — преимущественно случайные и они наиболее часты в период формирования активной познавательной деятельности ребенка, т. е. от 1 года до 3 лет. Отравления у детей до 6 лет составляют примерно 5% по сравнению с отравлениями во всех других возрастных группах. Даже в наиболее благополучных странах, таких как Швейцария, зарегистрировано 7322 обращения в токсикологические центры в 1996 г. Вместе с тем, ра-

зовые терапевтические дозы для взрослых, содержащиеся в таблетках, капсулах и растворах, могут оказаться абсолютно смертельными для детей 2—4 лет жизни.

Исследования, проведенные Европейскими и Американскими центрами, позволили определить ряд препаратов, на которые следует обратить особое внимание в свете представленной информации.

В таблицах 3 и 4 представлены препараты, проглатывание, жевание или сосание 1—2 таблеток которых вызывает развитие острого смертельного отравления у детей весом до 10 кг и более 10 кг.

На формирование острого отравления влияет большое количество факторов: характеристика самого вещества, состояние организма, условия внешней среды. Вместе с тем существуют соединения, проглатывание которых детьми не сопровождается развитием острого отравления (см. табл. 5)

Таблица 5

Потенциально нетоксичные соединения

Косметические средства	Медикаменты	Другие продукты
Кондиционеры для кожи тела и лица, дезодоранты, губные помады, вазелин, кремы для бритья, туалетное мыло, зубная паста, кремы для тела, шампуни в небольших количествах, тушь для ресниц	антациды, гормональные контрацептивы, кортикостерониды, оксиды цинка, циркония, минеральное масло	ртуть из градусника, чернила для ручек, уголь, грифели карандашей, краски на водной основе, свечи, гели для волос

Таблица 6

Современные наркотики и летальность при их применении (по данным 1992 г.)

Вещество	Число случаев в %	Летальность в %
амфетамины	28,2	17,3
кофеин	25,2	0
кокаин	16,7	64,2
фенилпропаноламины	8,6	0
ЛСД-25	4,6	0
марихуана	4,2	0
героин	3,7	17,2
фенциклидин	1,5	0

Подростки в основном представляют контингент лиц, принимающих средства наркотического типа действия. В нашей стране «процесс поиска» наркотиков еще не завершен (существует достаточное количество ядов наркотического действия, изготавливаемых в домашних условиях). В зарубежных странах проведены статистические исследования. С любезного разрешения нашего коллеги, Президента Американской академии клинической токсикологии доктора Эдварда Крензелока, мы приводим эти цифры (см. табл. 6).

Наша страна внесла свой вклад в этот скорбный список. С 1993 года всемирно известным наркотиком стал кустарно изготавливаемый эфедрон, а также наркотические средства растительного происхождения, например из грибов, многие из которых произрастают в лесах Ленинградской области.

По сообщениям токсикологических центров спектр острых отравлений выглядит примерно одинаковым в нашей стране и за рубежом. В развитых странах преобладают отравления психотропными препаратами, нестероидными противовоспалительными средствами и препаратами бытовой химии. В странах Африки и Латинской Америки — химическими изделиями, применяемыми в сельском хозяйстве. Статистическими исследованиями установлены 10 наиболее опасных по своим последствиям отравлений у детей и взрослых. К ним относятся следующие отравления:

антидепрессантами, анальгетиками, седативно-гипнотическими средствами, уличными наркотиками, средствами сердечно-сосудистого действия, алкоголями, токсическими дымами и газами, химическими реагентами, средствами для лечения бронхиальной астмы, средствами бытовой химии.

В заключение мы хотим обратить внимание на то, как можно избежать отравления у детей. Эти правила очень важны, хотя их не всегда соблюдают в суете повседневной жизни. Вот некоторые из них:

1. Дети любознательны. Они пробуют на вкус ВСЕ — даже то, что не вкусно!

Не оставляйте неубранными лекарства, химические вещества и опасные предметы там, где их могут найти дети.

На кухне: хлорокс, пемоксоль, чистящие жидкости, жидкость «Крот», марганцовку, уксус, ванилин, витамины.

В ванне: одеколоны, духи, косметику, медикаменты, дезодоранты, лаки, шампуни, средства для ухода за волосами, средства для чистки ванн, стиральный порошок, отбеливатели, пятновыводители.

В спальне: одеколоны, косметику, лекарства.

средства от моли, растворители,
краски, лаки, батарейки, клеи,

В кладовке: цемент, пестициды, яды от крыс,
муравьев, тараканов, керосин,
антифризы.

В сумке: сигареты, зажигалки, таблетки,
духи.

2. Ядовитые вещества всегда храните в упаков-
ке производителя. Никогда не пересыпайте (не

переливайте) эти вещества в упаковку для пи-
щевых продуктов или в другую, в том числе не-
маркированную, упаковку! Не храните яды и
пищевые продукты в одном и том же месте!

3. Не поворачивайтесь к детям спиной, когда
вы пользуетесь ядовитыми веществами!

4. Не принимайте на глазах у детей лекарст-
ва! Дети будут все повторять за взрослыми!

5. Никогда не говорите ребенку, что вместо ле-
карства вы даете ему конфету!

6. Всегда закрывайте домашнюю аптечку!

7. Не храните лекарства с прошедшим сроком
годности!

№	Наименование	№	Наименование
1	Аммиак	11	Аммиак
2	Аммиак	12	Аммиак
3	Аммиак	13	Аммиак
4	Аммиак	14	Аммиак
5	Аммиак	15	Аммиак
6	Аммиак	16	Аммиак
7	Аммиак	17	Аммиак
8	Аммиак	18	Аммиак
9	Аммиак	19	Аммиак
10	Аммиак	20	Аммиак
21	Аммиак	31	Аммиак
22	Аммиак	32	Аммиак
23	Аммиак	33	Аммиак
24	Аммиак	34	Аммиак
25	Аммиак	35	Аммиак
26	Аммиак	36	Аммиак
27	Аммиак	37	Аммиак
28	Аммиак	38	Аммиак
29	Аммиак	39	Аммиак
30	Аммиак	40	Аммиак
41	Аммиак	51	Аммиак
42	Аммиак	52	Аммиак
43	Аммиак	53	Аммиак
44	Аммиак	54	Аммиак
45	Аммиак	55	Аммиак
46	Аммиак	56	Аммиак
47	Аммиак	57	Аммиак
48	Аммиак	58	Аммиак
49	Аммиак	59	Аммиак
50	Аммиак	60	Аммиак
61	Аммиак	71	Аммиак
62	Аммиак	72	Аммиак
63	Аммиак	73	Аммиак
64	Аммиак	74	Аммиак
65	Аммиак	75	Аммиак
66	Аммиак	76	Аммиак
67	Аммиак	77	Аммиак
68	Аммиак	78	Аммиак
69	Аммиак	79	Аммиак
70	Аммиак	80	Аммиак
81	Аммиак	91	Аммиак
82	Аммиак	92	Аммиак
83	Аммиак	93	Аммиак
84	Аммиак	94	Аммиак
85	Аммиак	95	Аммиак
86	Аммиак	96	Аммиак
87	Аммиак	97	Аммиак
88	Аммиак	98	Аммиак
89	Аммиак	99	Аммиак
90	Аммиак	100	Аммиак

Глава 2.

Возрастные особенности токсикокинетики.

Токсикокинетика — раздел токсикологии, изучающий процессы всасывания, распределения и элиминации яда. В отличие от фармакокинетики, изучающей те же процессы, происходящие с лекарственными веществами, здесь много неясного. Не всегда известна доза и даже качество принятого вещества, промежуток времени, прошедший после приема яда, неизвестна функция элиминирующих органов и многое другое. У детей возрастные особенности струк-

туры и функции многих органов и систем могут существенно изменить кинетику принятого яда.

Тем не менее, приступая к оказанию помощи отравленному ребенку, необходимо знать основные положения токсикокинетики принятого яда, т. к. они во многом определяют срочность и качество проводимых мероприятий по удалению как невсосавшегося, так и всосавшегося яда, а это, в свою очередь, определяет прогноз состояния больного.

Перемещение ядов в организме

Как уже сказано, фармакокинетика изучает перемещение ядов в организме, т. е. проникновение их через различные барьеры: слизистые оболочки, кожу, сосудистые стенки, гистогематические барьеры, клеточные и субклеточные мембраны и пр. Процессы перемещения ядов осуществляются с помощью различных меха-

низмов в зависимости от физико-химических свойств токсина и качества мембран.

Неэлектролиты (например, спирты) просто диффундируют через мембраны, липидный слой которых беспрепятственно и без затраты энергии пропускает их в сторону меньшей концентрации (по градиенту концентрации). Пассивная

Таблица 7

Величины рК кислот и оснований

Слабые кислоты	рК	Слабые основания	рК
Ампициллин	7,2	Адреналин	8,7
Ацетилсалициловая кислота	3,5	Амилорид	8,7
Бутамид	5,3	Аминазин	9,3
Дифенин	8,3	Анаприлин	9,4
Ибупрофен	4,4	Апрессин	7,1
Метотрексат	4,8	Атропин	9,7
Парацетамол	7,2	Димедрол	9,0
Пеницилламин	1,8	Имизин	9,5
Салициловая кислота	3,0	Канамицин	7,2
Сульфадiazин	6,5	Кодеин	8,2
Теofilлин	8,8	Лидокаин	7,9
Фенобарбитал	7,2	Морфин	7,9
Фуросемид	3,9	Новокаин	9,0
Хлорпропамид	5,0	Пиндолол	8,8
Этаминал натрий	8,1	Сибазон	3,3
		Фенамин	9,8
		Хинидин*	8,5; 4,4
		Хлозепид	4,6
		Хлорохин*	10,8; 8,4
		Эрготамин	6,3
		Эфедрин	10,6

* — эти вещества имеют больше одной ионизационной группы.

Величины рН в разных жидкостях человеческого организма

Жидкость	рН
Плазма крови	7,36
Слюна различных желез	5,4—7,5
Желудочный сок на высоте пищеварения:	
у ребенка	
1 месяца	5,8
3—7 месяцев	4,94
7—9 месяцев	4,48
3-х лет	1,5—2,5 ("взрослая величина")
Сок тонкой кишки	6,0
Сок тощей кишки	7,0
Молоко	6,4—6,7
Моча	4,8—7,2
Пот	4,0—8,0

диффузия может осуществляться и через «водные поры». Так проходят вещества с молекулярной массой (м. м.) 100—150 Д. Водные поры существуют между клетками эпидермиса, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, роговицы, эндотелия сосудов. В эндотелии сосудов эти поры большего размера, и через них могут проникнуть вещества с м. м. до 30 000 Д. Но в сосудах, образующих гемато-энцефалический барьер, таких пор нет.

Ядов-неэлектролитов сравнительно немного, большинство ядов — производные слабых кислот или слабых оснований, которые отличаются друг от друга рядом физико-химических свойств, и прежде всего, различной величиной рК (см. таблицу 7), т. е. той величиной рН, при которой 50% молекул диссоциируют, а 50% находятся в виде целой молекулы. Именно целая молекула слабой кислоты или основания способна растворяться в липидах и пассивно проникать через клеточные мембраны и водные поры; диссоциированные же ионизированные молекулы таким свойством не обладают. Слабые основания больше диссоциируют в среде с более низким, чем их рК, рН, т. е. в более кислой среде. Если рН жидкости больше их рК, то они преимущественно находятся в виде целых молекул. Слабые кислоты, напротив, диссоциируют в более щелочной, чем их рК, среде, а в более кислой находятся в виде целых молекул. Но и целые молекулы могут по-разному растворяться в липидах в зависимости от наличия в веществе полярных групп (карбоксильных, гидроксильных и пр.). Поэтому даже целые молекулы неодинаково растворяются в жирах и липидах и с разной скоростью проникают через клеточные мембраны.

В разных жидкостях организма величины рН различны, и это, в свою очередь, определяет характер распределения вещества: проникнув в виде целой молекулы в иную среду,

вещество превращается в ней в ионизированную форму и задерживается.

Диффузия неполярных и неионизированных молекул происходит в обоих направлениях в зависимости от концентрации вещества в среде. Например, сначала из крови в ткани, при снижении же концентрации в крови вещество начинает поступать из ткани в кровь.

Различают процессы облегченной диффузии для аминокислот, сахаров, нуклеозидов. В мембранах есть специальные носители, вместе с которыми транспортируемая молекула свободно перемещается между поверхностями мембраны без затраты энергии. Этот процесс также идет в сторону меньшей концентрации. Примером может служить транспорт глюкозы.

Катионы (натрий, калий, кальций) и анионы (хлориды, фосфаты и пр.) транспортируются активно с помощью специальных носителей, которые могут претерпевать определенные химические превращения, затрачивая при этом энергию. Этот вид транспорта осуществляется против градиента концентрации. Существуют специальные каналы для транспорта ионов, они могут активироваться либо биологически активными веществами (медиаторами, гормонами, аминокислотами и пр.), либо изменением поляризации клеточной мембраны. Транспорт Na^+ и K^+ находится в зависимости от активности специальной Na^+ , K^+ — АТФазы.

Транспорт полярных молекул происходит значительно медленнее и хуже, чем неполярных, и механизм этого транспорта во многом еще непонятен. Например, молекулы сердечных гликозидов поляризованы в разной степени. Агликоны строфантина, конваллотоксина (гликозида майского ландыша) содержат по 4—5 полярных групп (спиртовых и кетонных), агликоны дигоксина и целанида по 2—3 такие группы, а в дигитоксине всего 1 полярная группа. Хотя агликоны всех названных гликозидов содержат жирорастворимый стерин, наличие полярных

групп делает вещество водорастворимым и тем больше, чем больше этих групп. В результате строфантин и конваллотоксин, содержащийся в коргликоне, — наиболее растворимы в воде, но наименее растворимы в липидах; они плохо проникают через клеточные мембраны, и их вводят только путем инъекции. Из желудочно-кишечного тракта в обычных условиях они всасываются всего на 3—5 %. Дигитоксин, напротив, хорошо растворяется в липидах, и из желудочно-кишечного тракта всасываются все 100% его дозы. Дигоксин — умеренно полярное вещество, он способен растворяться и в воде, и в липидах, и из желудочно-кишечного тракта всасывается 80—100% его дозы.

Всасывание ядов

Всасывание из желудочно-кишечного тракта

Чаще всего яд попадает в желудок. Если он не раздражает слизистую оболочку и не вызывает рвоту, то всасывание его может произойти как в самом желудке, так и затем в кишечнике.

Большое значение имеет, как принят яд: натощак или после приема пищи. Натощак в желудке ребенка рН сока может быть выше, т. е. кислотность меньше, чем после еды. Это немедленно скажется на диссоциации слабых кислот и оснований, которыми и является большинство ядов. Слабые кислоты (барбитураты, салицилаты, нитраты и пр.), принятые натощак, больше диссоциируют и медленнее всасываются, чем принятые на высоте пищеварения, когда они оказываются преимущественно в виде целых молекул, и поэтому быстрее всасываются. У детей первых лет жизни, у которых слизистая оболочка желудка тонкая, с обильным кровоснабжением, это имеет большое практическое значение. Основания (аминазин, анаприлин, октадин) и алкалоиды (морфин, кодеин, резерпин, кофеин, эфедрин и пр.), напротив, больше диссоциируют в кислой среде (после еды) и медленнее всасываются. Принятые же натощак, они мало диссоциируют, быстро всасываются, и тяжелое отравление, например амидопирином, может развиваться через 15—20 минут.

Наличие пищи в желудке может существенно повлиять на скорость всасывания яда, т. к. ее компоненты могут сорбировать яд и препятствовать его контакту со слизистой оболочкой. К тому же наличие пищи, особенно мясной, жирной, может задержать опорожнение содержимого желудка в кишечник, что тоже задерживает всасывание яда. Некоторые вещества вызывают спазм пилорического сфинктера желудка (например, спирты), удлиняют пребывание вещества в желудке. Есть ряд веществ, которые замед-

ляют двигательную активность желудка: М- и Н-холинолитики (атропин, бензогексоний и пр.), димедрол, дипразин, фенотиазины (аминазин и его группа), имизин, морфин, кодеин и пр. тоже задерживают принятое вещество в желудке.

Обычно считается, что в среднем яд может задержаться в желудке (если он не вызывает рвоты) 1—2 часа, именно в это время наиболее результативно назначение рвотных средств и промывание желудка. Однако вещества, вызывающие спазм пилорического сфинктера или задерживающие перистальтику желудка, могут остаться в нем до 5—6 часов. Ацетилсалициловая кислота, железо, мепротан и некоторые другие могут образовывать конгломераты с белками слизи — безоары, из которых они постепенно затем освобождаются, поддерживая интоксикацию. Ликвидация безоаров — сложная задача, требуются повторные промывания желудка, назначение активированного угля, иногда эндоскопия и даже операция.

Основное всасывание ядов происходит в тонком отделе кишечника. Там рН содержимого 7,3—7,6. В этих условиях большинство оснований и алкалоидов преимущественно находятся в виде целых жирорастворимых молекул, что облегчает их всасывание. Однако, большее значение имеет не рН содержимого, а рН слизи, покрывающей поверхность кишечника. В нормальном состоянии эта слизь — щелочная, величина ее рН зависит от буферных веществ, поступающих в кишечник с желчью и с панкреатическим соком, а также из-за секреции буферных веществ (в основном, гидрокарбоната натрия) железами кишечника. Величина рН слизи на поверхности кишечника (так называемый ее «микроклимат») постоянно меняется в зависимости от скорости секреции буферов, от

интенсивности кровоснабжения кишечника, его перистальтики, способной перемешивать слизь и уменьшать ее слой на поверхности кишки.

Для всасывания жирорастворимых веществ большое значение имеет слой связанной воды на поверхности слизистой оболочки кишечника. Чем моложе организм ребенка, тем больше в нем воды вообще и толще этот ее слой на поверхности кишки. Он представляет собой барьер для жирорастворимых веществ. Поэтому их всасывание у детей до 1,5 лет происходит медленнее, чем в более старшем возрасте. Это показано по отношению к различным веществам: фенobarбиталу, сульфаниламидным препаратам, дигоксину, d (+) арабинозе, всасывающейся пассивно, и d (+) ксилозе, всасывающейся активно.

Механизм всасывания ионизированных веществ из кишечника до сих пор неясен. Допускают их проникновение через водные поры, но они занимают всего 0,2% поверхности слизистой оболочки кишечника и имеют радиус 0,35—0,75 нм. Через них могут пройти сферические молекулы с м. м. до 150 Д и цепочечные молекулы с м. м. до 400 Д. Существенное значение для всасывания ионизированных веществ имеет пиноцитоз в ворсинках. Имеются сведения о возможности образования ионных пар ионизированных молекул с противоположно заряженным веществом. При этом образуется парная нейтральная молекула, приобретающая способность растворяться в липидах и всасываться. Во всяком случае, ионизированные молекулы (четвертичные холинолитики, холиносенсibiliзирующие и пр.), хотя и медленнее неионизированных (третичных холинолитиков, холиносенсibiliзирующих), но все же всасываются. Некоторые ионизированные молекулы, например, тетрациклины, всасываются достаточно быстро.

Усвоение вещества из желудочно-кишечного тракта зависит от состояния гемодинамики в целом и непосредственно в стенке кишечника. При падении артериального давления у ребенка, находящегося в токсикогенной фазе отравления (шок, коллапс), при ухудшении у него гемодинамики из-за ослабления сократительной деятельности сердца, при сужении сосудов кишечника после введения сосудосуживающих средств (адреналина, норадреналина, дофамина, ангиотензинамида и пр.) — всасывание замедляется. В этих условиях прием активированного угля, лаваж кишечника, клизмы, слабительные средства, наконец мониторная очистка кишечника могут помочь в удалении ядов и этим предотвратить их всасывание.

В стенке тонкой кишки есть ферментные системы, аналогичные таковым в печени, кото-

рые, хотя и в меньшей степени, чем печень, тем не менее способны подвергать вещества биотрансформации. При этом вещества могут окисляться, восстанавливаться с помощью цитохрома Р-450, и образовывать парные соединения с глюкуроновой, серной, уксусной кислотами. В результате биотрансформации активность вещества частично утрачивается; образовавшиеся метаболиты приобретают способность растворяться в воде и значительно утрачивают способность растворяться в липидах, поэтому они выводятся затем почками. Из тонкой кишки по системе воротной вены всосавшееся вещество попадает в печень, где может быть захвачено специальными лигандами, а затем подвергнуться инактивации (см. ниже) при первом же прохождении через печень.

Биотрансформацию, происходящую при прохождении через стенку кишки и через печень, называют пресистемной элиминацией, т. е. удалением активного вещества до его поступления в систему кровообращения. Интенсивность пресистемной элиминации у разных веществ неодинакова. Поэтому биодоступность вещества, т. е. доля введенной внутрь дозы, которая поступает в системный кровоток в активной форме, тоже неодинакова. Она может колебаться в широких пределах. У одних веществ биодоступность невелика (морфин — 20—30%, анаприлин — 30%, доксефин — 15—45%), у других она составляет около половины принятой дозы (трамал — 65%, галоперидол — 65%, хлорпротиксен — 40%), у третьих биодоступность достаточно высока (метадон — 80%, кодеин — до 70%, кофеин — 100%, дифенин — 98%, карбамазепин — 70%, фенобарбитал — 80%, дигитоксин — 90%).

Для возникновения фармакологического и токсического эффектов большое значение имеет скорость всасывания и время возникновения максимальной концентрации вещества в крови. Большинство ядов оказывается в максимальной концентрации в крови через 2—3 часа после приема внутрь (трамал, флуфеназин, тиоридазин, галоперидол, аминазин, резерпин, дигитоксин, сульфален, эфедрин, димедрол, амитриптилин, анаприлин, метопролол, тимолол), но некоторые вещества всасываются гораздо скорее, и максимальная концентрация в крови возникает уже в течение первого часа (клофелин, кодеин, амидопирин, теofilлин, кофеин, натрия салицилат, ацетилсалициловая кислота, дигоксин). Но часть ядов всасывается медленно, и их максимальная концентрация в крови возникает лишь после 4 часов (пимозид, хлорпротиксен, бутадиион, дифенин, карбамазепин, сульфодиметоксин и пр.).

Зная об этом, врач должен судить о срочности проведения мероприятий по предупрежде-

нию всасывания яда и о времени, когда можно ожидать максимального проявления токсичности вещества.

Приведенные сведения касаются усвоения веществ, принятых в обычных терапевтических дозах. При приеме же токсических доз биодоступность может измениться, особенно если вещество повреждает слизистые оболочки или раздражая их усиливает кровоток. Примером могут служить препараты железа. Принятые в терапевтических дозах, они характеризуются низкой биодоступностью, но при приеме токсических доз происходит повреждение слизистой оболочки кишечника, устраняется ее барьер для железа, и всасываются массивные его количества, вызывая тяжелое отравление (см. II том).

Всасывание летучих и парообразных веществ

Всасывание летучих и парообразных веществ происходит в дыхательных путях. Чем меньше частица, тем глубже в дыхательные пути она проникает. Так частицы до 60 мкм попадают только в трахею, оседают на ее поверхности и затем вместе с секретом проглатываются в желудок. Частицы размером 20 мкм проникают в терминальные бронхиолы, 6 мкм — в респираторные бронхиолы, 2 мкм — в преальвеолярный жом и 1 мкм — в альвеолы. В альвеолах — колоссальная поверхность соприкосновения с воздухом — 100—150 м², их мембраны тесно контактируют с клетками эндотелия капилляров, и попавшее в альвеолы вещество очень быстро оказывается в крови. Это относится и к

Всасывание через кожу

Попавшее на кожу токсическое вещество может всосаться через эпидермис, волосяные фолликулы, выводные протоки сальных желез. Эпидермис — своеобразный липопротеиновый барьер, через который легко диффундируют жирорастворимые вещества: фосфорорганические соединения, бензин, четыреххлористый углерод, анилин, салицилаты, борная кислота, резорцин и др. Соли многих металлов, особенно ртути и таллия, могут вступать во взаимодей-

Подводя итог сказанному о процессе всасывания лекарств и ядов, можно отметить, что количество и скорость передвижения этих веществ от места введения до внутрисосудистого русла зависит от пути введения. Например, при

Отравление может произойти от проглатывания таблеток, из которых действующее начало медленно освобождается: препараты продленного действия нифедипина, теофиллина, верапамила и пр. Всасывание действующего начала из таких таблеток происходит медленно, латентный период удлинен, это позволяет проводить профилактические мероприятия по предупреждению всасывания яда (назначение активированного угля, слабительных, проведение кишечного лаважа, клизм и пр.).

Проглатывание комбинированных таблеток может сопровождаться волнообразным ухудшением состояния больного в связи с разной скоростью всасывания и величиной биодоступности ингредиентов.

липидорастворимым, и к водорастворимым веществам. (Иногда в процессе реанимации даже используют инстилляции в дыхательные пути растворов адреналина, атропина, лидокаина. Эффект такой же, как от внутрисердечной инъекции.) Всасывание осуществляется методом простой диффузии по градиенту концентрации. Так происходят отравления неэлектролитами, углеводородами, галогенизированными углеводородами, спиртами, эфиром и пр.

Некоторые летучие вещества (сернистый газ, пары неорганических кислот и пр.) способны повреждать мембраны альвеол, нарушать их барьерную функцию, приводя к токсическому отеку легких.

вие с жирными кислотами жира сальных желез, превращаться при этом в жирорастворимые соединения и проникать через кожный барьер. Различные повреждения кожи, особенно ее опрелости у маленьких детей, ссадины, царапины, ожоги — способствуют проникновению токсического вещества в кровеносное русло. Очень опасно нанесение на поврежденную кожу ребенка присыпок, содержащих борную кислоту (см. II том).

приеме 200 мг кокаина внутрь, путем курения или внутривенно, начало эффекта — через 20 мин. 8 сек. и 30 сек. соответственно, а максимальная концентрация в крови — 200, 800 и 1000 нг/мл тоже соответственно.

Распределение

Попавшее в кровеносное русло вещество может оказаться в нем в виде свободно растворенной в воде фракции или в виде связанной с

белками плазмы крови фракции. Процент связанной фракции у разных веществ неодинаков, он может колебаться от 1 до 99% в зависимости

Таблица 8

Связанная фракция различных веществ в плазме крови

Клофелин	55%	Дигитоксин	95%
Морфин	20—35%	Дигоксин	20—40%
Метадон	90%	Сульфален	65—80%
Трамал	меньше 5%	Сульфадиметоксин	90—99%
Кодеин	7—25%	Димедрол	40—70%
Тиоридазин	99,5%	Амитриптилин	91—97%
Галоперидол	90%	Дезипрамин	70—90%
Хлорпротиксен	95—98%	Доксепин	80%
Аминазин	90%	Атропин	50%
Амидопирин	25—30%	Фенобарбитал	50%
Бутадион	99%	Анаприлин	90%
Пироксикам	99%	Оксспренолол	80%
Теofilлин	40%	Соталол	меньше 5%
Кофеин	35%	Метопролол	12%
Дифенин	87—95%	Пиндолол	40—70%
Резерпин	40%		

от физико-химических свойств вещества (см. таблицу 8). Связаны вещества преимущественно с альбуминами, но основные вещества и с кислым α_1 кислым гликопротеидом.

У детей до 1 года связанная фракция веществ обычно значительно меньше, чем у более старших детей и взрослых, а свободная фракция соответственно больше. Так свободная фракция атропина, морфина, фенаcetина, парацетамола в 1,2—1,3 раза больше у грудных детей, чем у взрослых, свободная фракция фенобарбитала, метициллина — больше в 1,4 раза, у ПАСК, фурадонина — в 1,5 раза больше, у левомецетина — в 1,6 раз больше, у дифенина, дипразина, сульфадиметоксина, тиопентала — в 1,8 раз больше, а у салицилатов в 2,4 раза больше, чем у взрослых.

Связанная с белками фракция — своеобразное депо, из которого вещество постепенно отщепляется, поступая затем в ткани. Чем больше связанного вещества в плазме, тем меньше и медленнее оно поступает в ткани и медленнее вызывает токсический эффект. Но в таком виде вещество дольше циркулирует в крови, не может быть удалено путем фильтрации в почках, плохо удаляется путем внепочечного очищения. Связывание с белками плазмы ограничивает, хотя и не препятствует совсем, проникновению вещества через гисто-гематические барьеры (при контакте с эндотелием капилляров мозга жирорастворимые вещества отщепляются от белков и тогда проникают в ткань мозга).

Связь с белками плазмы крови обычно непрочная, и некоторые эндогенные вещества, особенно свободные жирные кислоты (СЖК), способны вытеснять экзогенные вещества из этой

связи, облегчая их поступление в ткани. Концентрация же СЖК возрастает в крови при состояниях стресса, страха, боли, гипоксии, ацидоза. Поэтому при названных патологических состояниях связанная фракция экзогенных веществ может уменьшиться, а свободная фракция — возрасти, что усугубляет интоксикацию. Имеет значение и предшествовавшее отравлению состояние ребенка. У детей с патологией печени, почек, рахитом, гипотрофией белков в плазме крови меньше, чем у здоровых детей, поэтому у них больше вещества может оказаться в свободном виде, они могут легче проникнуть в ткани и вызвать более тяжелую интоксикацию.

Из плазмы крови жирорастворимые, неионизированные молекулы скорее, а водорастворимые, ионизированные, полярные молекулы медленнее поступают в ткани. Скорее всего яды, как и лекарства, попадают в органы и ткани с наиболее интенсивным кровоснабжением: мозг, печень, почки, сердце, легкие. Поэтому названные органы и являются объектом первого воздействия ядов. Другие же ткани имеют значительно меньшее кровоснабжение — мышцы, жир, в них вещества поступают медленнее. Однако они составляют большой процент от массы тела человека, поэтому вещества, связывающиеся с белками и/или растворяющиеся в жирах, постепенно в них накапливаются, происходит перераспределение яда, в мышцах и жире создается депо, поддерживающее его уровень в плазме крови на определенном уровне сравнительно длительный период времени. У детей первого года жизни жира и мышечной ткани существенно меньше, чем у взрослых или детей более старшего возраста. Так у новорожденных жира в организме всего 12%, а

Таблица 9

Средние данные об объеме распределения тиосульфата натрия у здоровых детей
(Вельтишев Ю.Е., 1967)

Возраст	Вес в граммах	Объем внеклеточной жидкости (литры)	% к весу тела
Новорожденные	3 800	1,55	41,0
6 месяцев	7 000	2,24	30,0
1 год	9 800	2,45	25,0
1—3 года	12 300	3,07	25,0
3—5 лет	16 270	3,81	23,4
6—7 лет	23 000	4,91	21,4
7—9 лет	30 700	6,41	20,9
9—12 лет	34 100	6,50	19,6
12—14 лет	40 200	6,98	17,4

Таблица 9а

Объем распределения токсических веществ

Вещество	Объем распределения (л/кг)
Этанол	0,6
Метанол	0,6
Изопропанол	0,6
Этиленгликоль	0,8
Литий	0,79
Метаквалон	6,0
Амитриптилин	20,0
Галоперидол	23,0
Нортриптилин	21,0
Орнид	7,0
Флекаинид	8,7
Мексилитин	7,0—10,0
Дигоксин	7,1
Дигитоксин	0,5
Анаприлин	3,0—4,0
Окспренолол	6,0
Пиндолол	2,0

у нормального взрослого — 18%, мышечная ткань у новорожденного составляет 25% от массы тела, а у взрослого — 43%. Естественно, что перераспределение различных веществ у детей раннего возраста происходит хуже, и они дольше задерживаются в мозге, печени, почках, сердце и пр.

Для характеристики распределения используют условный показатель — кажущийся объем распределения (V_d). Это — гипотетический объем жидкости, который необходим при равномерном распределении лекарственного (или токсического) вещества во всех частях организма для создания концентрации в нем, равной таковой в плазме крови в конце внутривенного введения определенной дозы вещества, при условии его мгновенного распределения. Выражают его в литрах на кг.

У взрослого молодого человека с массой тела 70 кг объем крови составляет 5,5 л (0,08 л/кг), объем внеклеточной жидкости 12 л (0,2 л/кг), общий объем жидкости в организме около 42 л (0,6 л/кг). У новорожденного общий объем жидкости в организме 70% (а не 60%, как у взрослых), т. е. равен 0,7 л/кг; объем внеклеточной жидкости — 40% от массы тела (а не 20%, как у взрослых), т. е. 0,4 л/кг. С возрастом количество жидкости в организме ребенка снижается, но даже к 16 годам не сравнивается с количеством воды в организме взрослого.

Объем внеклеточной жидкости измеряют с помощью веществ, не проникающих в клетки, например, с помощью инулина, натрия тиосульфата. По данным Ю. Е. Вельтишева (1967) объем внеклеточной жидкости, изме-

Таблица 10

Кажущийся объем распределения (л/кг) лекарственных средств
в постнатальной жизни человека
(Done A. et. al., 1977)

Лекарство	Новорожденные 1 нед. — 1 мес.	Дети		Взрослые
		до 1 года	1 год — 16 лет	
Сибазон (диазепам)			2,6	0,7—2,6
Дигоксин		15,4	16,1	5,8
Гентамицин				0,28
Канамицин	0,5—0,6			0,19
Фенобарбитал		0,81	0,61	0,7
Бутадион	0,25	0,16	0,15—0,11	0,25—0,46
Теofilлин			0,25—0,46	0,3—0,6

ренный с помощью тиосульфата натрия, у здоровых детей с возрастом снижается (см. таблицу 9).

У взрослых, по данным других авторов, объем внеклеточной жидкости, измеренный с тиосульфатом натрия, составляет 16,6%.

Чем больше объем распределения вещества, тем больше его ушло в ткани, тем меньше шансов удалить его из крови с помощью форсированного диуреза или внепочечного очищения организма. Напротив, чем меньше объем распределения, тем больше его находится в крови и/или во внеклеточной жидкости и тем больше шансов ускорить его выведение почками или внепочечными методами элиминации.

Объем распределения веществ обычно измеряют у взрослых (см. табл. 9а), есть лишь единичные наблюдения об изменении Vd вещества в процессе развития у детей (см. таблицу 10).

Учитывая сказанное, концентрация вещества в плазме крови может быть показателем тяжести интоксикации лишь для веществ с низкой величиной Vd (меньше 1,0), но не для веществ с большей величиной Vd (больше 1,0). Концентрация последних (например, трициклических антидепрессантов) не является показателем тяжести интоксикации, так как они преимущественно находятся в тканях.

Объем распределения может иметь большое значение в токсиметрических расчетах. Приводим один из них.

Расчет концентрации принятого яда по дозе и объему его распределения

$$\text{Объем распределения (Vd)} = \frac{\text{доза принятого соединения}}{\text{концентрация соединения в крови}}$$

Например, если больной с массой тела (м.т.) 6 кг принял 300 мг эуфиллина, Vd которого составляет 0,45 литров/кг, то

$$\text{Максимальная концентрация в плазме} = \frac{\text{доза принятого соединения}}{\text{Vd} \times \text{м.т.}} = \frac{300 \text{ мг}}{0,45 \text{ л/кг} \times 6 \text{ кг}} = 111 \text{ мг/мл}$$

Токсическое вещество может проникать не только в ткани, но и в форменные элементы крови, в частности в эритроциты, влияя на их мембраны, гемоглобин.

В условиях интоксикации, когда из-за нарушений дыхания, кровообращения может развиться гипоксия и ацидоз, в плазме крови и в тканях может измениться величина pH, что скажется на диссоциации слабых кислот и оснований и их проникновении в ткани. Например, при ацидозе больший процент салицилатов превращается в целые молекулы, что облегчает их проникновение в ткани, в том числе в головной мозг, усиливая токсическое воздействие на него. Это относится и к другим слабым кислотам.

В условиях гипоксии и ацидоза увеличивается кровоснабжение мозга, что облегчает поступление в него липидорастворимых веществ. Особенно большое значение это имеет для детей раннего возраста, у которых и в физиологических условиях гемато-энцефалический барьер более проницаем, чем у более старших детей и взрослых. Поэтому депримирующие вещества вызывают у них более выраженный эффект, чем у взрослых.

Оказывая помощь отравившемуся ребенку, надо всегда иметь в виду, что введение ему гиперосмолярных растворов (глюкозы, маннита и пр.) способствует «раскрытию» гемато-энцефалического барьера, облегчая поступление в мозг других как эндогенных, так и экзогенных

веществ, циркулирующих в крови. Одновременно и из спинномозговой жидкости в кровеносное русло могут попадать специфические кислые белки — маркеры клеток мозга, обычно не обнаруживаемые в крови. Это пока показано только у новорожденных (Володин Н. Н. и др., 1989). У детей, родившихся в гипоксии, обнаруживают высокую концентрацию (до 3 200 пг/мл) α -глобулина — специфического маркера олигодендроглиозитов, обладающих антигенными свойствами, на которые могут выработаться антитела. Попадая затем в мозг, эти антитела могут нарушать его структуру и функцию.

В тканях яд, чуждый организму, может распределяться равномерно в соответствии с его растворимостью в липидах, связыванием с белками, кровоснабжением органов и тканей и пр. Но многие современные фармакологические агенты взаимодействуют со специфическими рецепторами, существующими в организме для взаимодействия с гормонами, витаминами, нейромедиаторами, аминокислотами и другими биологически активными веществами. Так сер-

дечные гликозиды взаимодействуют с рецепторами для эндодигинов, наркотические анальгетики с рецепторами для энкефалинов и эндорфинов, бензодиазепины и производные ГАМК с компонентами рецепторов для ГАМК, аденолитики и адреномиметики — с адренорецепторами, холинолитики и холиномиметики — с холинорецепторами, гистаминолитики с гистаминовыми рецепторами и пр. (см. главу 9, раздел А). Такие фармакологические агенты концентрируются в областях расположения соответствующих рецепторов или структур, их окружающих. Учитывая высокую активность перечисленных и иных рецепторов, даже небольшая концентрация яда может вызвать тяжелые нарушения их функций, либо чрезмерно их возбуждая, либо блокируя. И то и другое нарушает связанные с активностью рецепторов функции. Поэтому такие вещества очень токсичны, даже небольшие их дозы могут вызвать смерть. К таким веществам относятся: клофелин, анаприлин, морфин, кодеин, димедрол и мн. др.

Элиминация

Элиминация — суммарный результат биотрансформации и экскреции вещества из организма.

Биотрансформация

Биотрансформация — преимущественно осуществляется в печени, но может быть также в стенке желудка и кишечника, в почках, сердце, легких, мозге, в крови и пр., хотя и с меньшей интенсивностью.

Биотрансформации в печени предшествует процесс захвата из крови циркулирующего вещества специальными белками — лигандинами. Только фиксированные в печени вещества подвергаются воздействию ферментов.

Сама биотрансформация осуществляется в два этапа. Первый этап происходит при участии монооксигеназной системы (МОС), основными компонентами которой являются цитохром Р-450 и НАДФ. С помощью названного цитохрома липидорастворимые вещества подвергаются окислительному деалкилированию, дезаминированию, декарбоксилированию, а некоторые вещества — восстановлению (например, нитрогруппа левомецитина превращается в аминогруппу). Образовавшиеся метаболиты становятся более полярными, растворимыми в воде, утрачивают липидорастворимость и способность проникать в ткани. Они в большинстве случаев утрачивают фармакологическую активность и выводятся почками.

Однако, в процессе биотрансформации могут образовываться активные метаболиты, иногда

выводимые из организма медленнее, чем исходные вещества. Это относится к сибазону (диазепаму, седуксену), новокаинамиду, клафорану, циклофосфамиду и пр.

Биотрансформация может привести к образованию токсических метаболитов из сравнительно малотоксичных веществ. Это явление называется летальным синтезом. Так из метанола, сравнительно слабо токсичного вещества, образуются формальдегид и муравьиная кислота, высоко токсичные вещества, которые вызывают отравление с большими последствиями, включая необратимую слепоту (см. II том). Токсические метаболиты (гликолевая, глиокисловая, муравьиная и щавелевая кислоты) образуются из этиленгликоля; из мало токсического паратиона, путем замещения молекулы серы на кислород, образуется параоксон — мощный ингибитор холинэстеразы.

Целый ряд веществ превращается в так называемые «реактивные метаболиты», утратившие способность вызывать свой фармакологический эффект, но жадно связывающиеся с компонентами клеточных мембран, ферментами, пуриновыми и пиримидиновыми основаниями нуклеиновых кислот и пр. Таких метаболитов образуется немного, но при повторном введении исходного вещества они накапливаются и вызывают повреж-

дения печени (и других органов, где есть монооксигеназная система) и другие нежелательные эффекты (тератогенный, мутагенный, канцерогенный, аллергизирующий). К веществам, способным превращаться в «реактивные метаболиты», относятся: ипразид, парацетамол, карбамазепин, дифенин, фенobarбитал, димедрол, октадин, триметоприм и др. Образование таких метаболитов особенно сказывается при хронических отравлениях или при длительном применении даже терапевтических доз.

Второй этап биотрансформации заключается в образовании парных эфиров с глюкуроновой, серной, уксусной кислотами, а также с глицином, глутатионом и другими аминокислотами. Образовавшиеся метаболиты характеризуются высокой полярностью и растворимостью в воде, поэтому они быстро выводятся почками. Они утрачивают способность растворяться в липидах, проникать в ткани и вызывать фармакологический эффект, свойственный исходному веществу.

Скорость второго этапа биотрансформации зависит от физико-химических свойств вещества, активности участвующих в этом процессе ферментов, функциональной активности печени, возраста человека и пр.

У детей первых месяцев жизни активность всех ферментов (как 1, так и 2 этапа) гораздо меньше, чем у более старших детей и взрослых. К тому же у них менее активны и лигандины, захватывающие вещества из кровеносного русла. Однако, уже к году процессы биотрансформации в печени, как и многие другие биохимические процессы в развивающемся организме, становятся более энергичными, даже более выражены, чем у взрослых. Лишь в подростковом возрасте скорость метаболизма в печени при-

ближается к таковой взрослых. Например, у новорожденного салицилаты в основном связываются с глицином (76% всех метаболитов в моче), у взрослых этот метаболит образуется в меньшей степени (50% всех метаболитов в моче), но у взрослых выводится с мочой 5—10% глюкуронидов салицилатов, а у новорожденных таких метаболитов нет (Done A. et. al., 1977).

Скорость биотрансформации в печени и других органах зависит не только от физико-химических свойств вещества, но и от функционирования как всего организма, так и от функции элиминирующего органа. Например, при нарушениях гемодинамики, падении артериального давления, гипоксии, ацидозе — биотрансформация вещества осуществляется медленнее, что сказывается на его исчезновении из организма. Нарушения функции печени, вызванные ранее перенесенным гепатитом или токсическим действием самого яда, также задерживают и метаболизм, и исчезновение вещества из организма.

К гепатотоксическим веществам относятся: бутадиион, тетрациклины, рифампицин, флюконазол, пиразинамид, ацикловир, ацетилсалициловая кислота, парацетамол, индометацин, вальпроевая кислота, карбамазепин, амфотерицин В, нитрофураны, циклофосфан, метотрексат и пр. Ряд веществ вызывает холестаз, что тоже отрицательно сказывается на функции печени и на элиминации самих веществ: аймалин, эритромицин, олеандомицин, аминазин и другие производные фенотиазина.

Оказывая помощь пострадавшему ребенку, следует учитывать, что ряд лекарственных веществ способны подавлять биотрансформацию в печени, а другие, напротив, активизировать этот процесс (см. таблицу 11).

Таблица 11

Лекарственные вещества, изменяющие скорость биотрансформации в печени

Лекарства, подавляющие процессы биотрансформации в печени	Лекарства, активизирующие процессы биотрансформации в печени
Эритромицин Олеандомицин Левомецетин Бутамид Кетоконазол Аллопуринол Метронидазол Циметидин Пиридитол Оксолиниевая кислота	Фенobarбитал Дифенин Гексамидин Карбамазепин Рифампицин Димедрол Супрастин Этанол

Экскреция

Экскреция ядов в основном осуществляется почками, но в этом процессе участвует также печень, кишечник; летучие вещества удаляются легкими.

Печень вместе с желчью выводит в кишечник преимущественно полярные вещества с м. м. больше 500—600 Д. Высоко полярные молекулы, не растворимые в липидах, не всасываются

и выводятся с фекалиями. Но мало полярные вещества, растворяющиеся в липидах, могут снова всосаться в кишечнике. Глюкуроныды левомицетина, индометацина, морфина, дигитоксина, сибазона и др. под влиянием β -глюкуронидазы расщепляются с освобождением исходного липидорастворимого вещества, оно снова всасывается в кишечнике, поддерживая свою концентрацию в крови и токсический эффект. Такая кишечно-печеночная циркуляция вещества может продолжаться до тех пор, пока яд не превратится в полярное соединение и не выведется почками.

К веществам, участвующим в кишечно-печеночной циркуляции, помимо указанных выше, относятся: парацетамол, хлоралгидрат, ноксирон, метаквалон, фенциклидин, фенотиазины, дифенин, салицилаты, трициклические антидепрессанты и ряд других.

Повторное всасывание вещества приводит к новому подъему его концентрации в крови и к ухудшению состояния ребенка.

При лечении отравленных названными веществами необходимы повторные назначения активированного угля или других энтеросорбентов для прекращения кишечно-печеночной циркуляции вещества и ускорения выведения его из организма.

Помимо кишечно-печеночной существуют и другие виды циркуляции вещества в организме. Различают кишечно-кишечную циркуляцию, когда всосавшееся в кишечнике вещество, вновь в него поступает из крови; кишечно-желудочную циркуляцию, когда всосавшееся в кишечнике вещество (например, морфин, кодеин) поступает из крови в просвет желудка; кишечно-оральную циркуляцию, когда вещество поступает из крови в полость рта со слюной. Последнее обстоятельство иногда используют, определяя содержание принятого яда в слюне.

Почки — основной экскретирующий орган, удаляющий водорастворимые вещества и метаболиты. Экскреция вещества почками определяется тремя процессами: фильтрацией в клубочках, активной секрецией и реабсорбцией в канальцах.

Фильтрации в клубочках почек подвергаются водорастворимые, преимущественно неионизированные вещества. Через их поры не проходят вещества, связанные с белками, и вещества с большой м. м. (больше 5 000—10 000 Д). Чем больше свободная фракция вещества в крови (см. таблицу 8), тем скорее оно фильтруется в клубочках почек. Однако скорость фильтрации зависит также от интенсивности кровоснабжения почек, доставки к

ним кислорода, величины артериального давления, резистентности сосудов почек. Поэтому нарушение гемодинамики вообще, в почках в частности, гипоксия — ухудшают процесс фильтрации вещества в клубочках почек. Тоже происходит при воспалительных и аллергических поражениях клубочков.

У детей раннего возраста клубочковая фильтрация осуществляется хуже, чем у взрослых, она достигает постоянного уровня примерно к 1—2 годам.

Активная секреция ионизированных соединений происходит в канальцах почек, преимущественно в проксимальных. В них существует по крайней мере три транспортных системы, экскретирующие различные кислоты, и одна система для секреции оснований, в том числе, азотосодержащих. Связь вещества с белком плазмы крови не только не мешает, но даже способствует экскреции вещества, так как белки плазмы крови играют роль транспортных агентов, поставляющих вещества к канальцам. Так парааминогиппуровая кислота, по выведению которой обычно оценивают процесс активной секреции в канальцах, на 80—90% связана с белками.

Канальцевая секреция — процесс активный, требующий затраты энергии, поэтому любая гипоксия, нарушение обмена, кровоснабжения, дыхания — угнетают этот процесс и задерживают выведение яда.

У детей раннего возраста, особенно в первые месяцы жизни, канальцевая секреция развита слабо, взрослый уровень она достигает к 4—10 месяцам, хотя некоторые вещества, например пенициллины, уже у детей в возрасте 1—3 месяцев выводятся с такой же скоростью, как у взрослых. У детей процесс канальцевой секреции еще больше зависит от гемодинамики, снабжения кислородом. Даже небольшие отклонения от нормы уже ухудшают этот процесс.

Реабсорбция ядов происходит преимущественно в проксимальных канальцах. Она может быть активной, например, реабсорбция ионов натрия, калия, магния, кальция, бикарбонатов, хлоридов, фосфатов, аминокислот, и пассивной. Пассивно реабсорбируются липидорастворимые молекулы слабых кислот (преимущественно при кислой величине pH мочи) и слабых оснований (преимущественно при нейтральной и щелочной величине pH мочи). Поэтому барбитураты, салицилаты, пенициллины, цефалоспорины — хорошо реабсорбируются из кислой мочи, а алкалоиды и основания (амидопирин, будатион) — из щелочной.

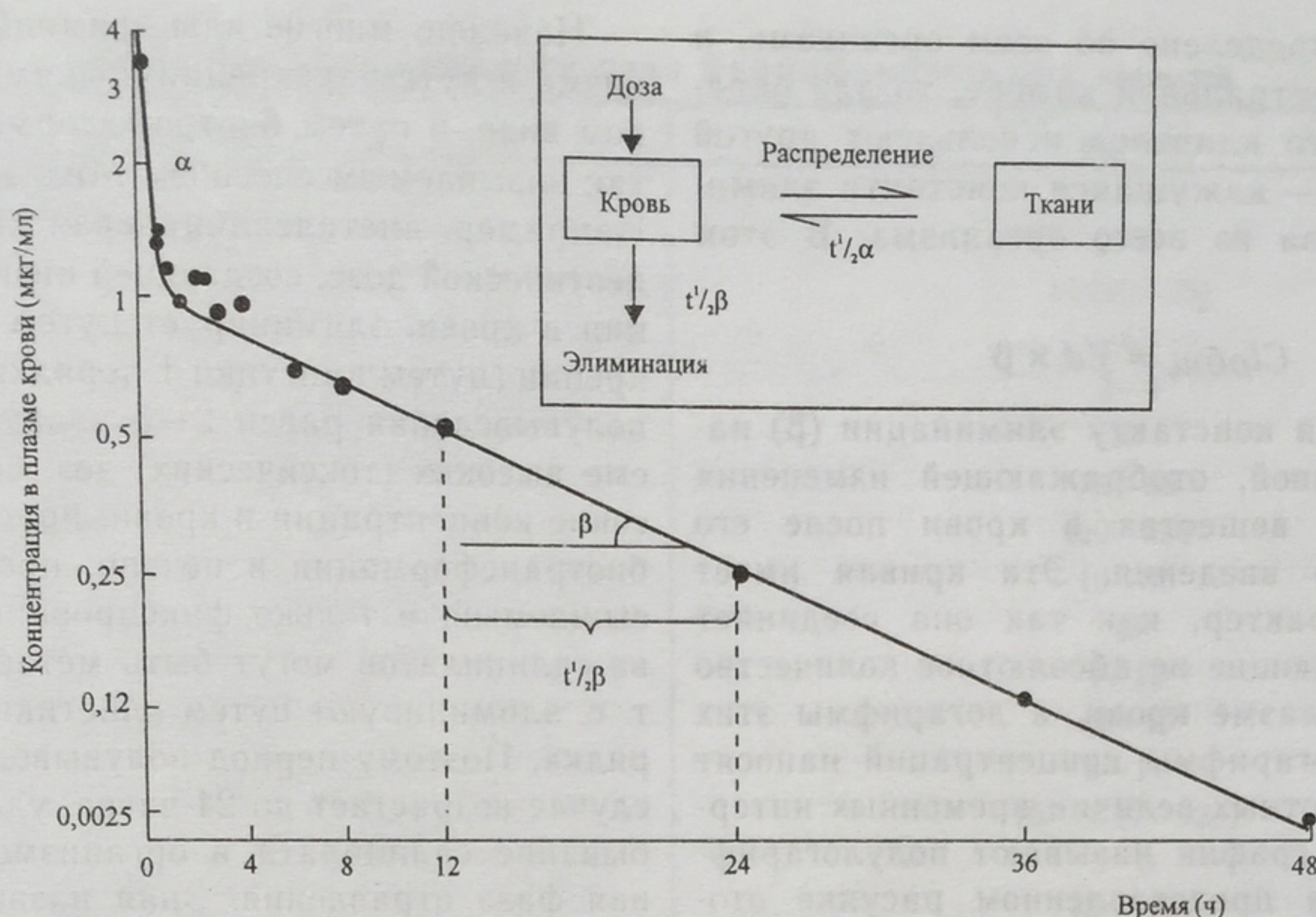


Рис. 1. Изменения концентрации в плазме крови лекарственного вещества после внутривенного введения

У грудных детей моча чаще кислая, поэтому у них алкалоиды и основания меньше реабсорбируются и скорее выводятся из организма; слабые же кислоты, напротив, реабсорбируются лучше и дольше задерживаются в организме.

Для ограничения реабсорбции слабых кислот используют подщелачивание мочи, вводя ребенку натрия гидрокарбонат, щелочные минеральные воды. Так подщелачивание мочи ускоряет экскрецию фенобарбитала по крайней мере в 4 раза. Для ограничения реабсорбции слабых оснований можно использовать подкисление мочи, вводя аскорбиновую кислоту, хлорид кальция. Это ускоряет выведение амидопирин, бутадiona из организма.

Оказывая помощь отравившемуся ребенку следует учитывать, что ряд лекарственных средств способен задерживать диурез по разным причинам. К таким веществам относятся: индометацин, октадин, ацетилсалициловая кислота, фенацетин, морфин, бензогексоний, пентамин, атропин и др.

Многие лекарственные вещества способны вызвать нефротоксическое действие, особенно при повторном применении. К таким веществам относятся: пеницилламин, ацетилцистеин, фенацетин, цефалоридин (цепорин), цефалексин, гентамицин, тобрамицин (и другие аминогликозидные антибиотики), тетрациклины с просроченным хранением, полимиксин В, амфотерицин В, флюцитозин, бутадion, амидопирин, парацетамол, препараты ртути, фенилин и др.

При патологии почек экскреция многих веществ задерживается, и тогда даже обычные терапевтические дозы после повторного введения могут вызвать токсический эффект. Особенно значение это имеет для аминогликозидных антибиотиков (гентамицин, амикацин, тобрамицин, сизомицин, стрептомицин и др.), линкомицина, препаратов лития, метилдофа, метадона, метотрексата, ванкомицина, дигоксина, триметоприма и пр.

Легкие удаляют летучие вещества (угарный газ, углеводороды, спирты). Скорость удаления зависит от интенсивности дыхания. При его ослаблении удаление таких ядов задерживается.

Для оценки скорости элиминации используют два основных показателя: общий (плазменный) клиренс и период полувыведения.

Общий клиренс ($Cl_{общ}$) — условный объем плазмы (сыворотки) крови, который полностью очищается от данного вещества за единицу времени. Общий клиренс — сумма клиренсов всех тканей и органов, участвующих в элиминации вещества (печени, почек и пр.). Для определения общего клиренса умножают объем распределения (V_d) на константу скорости элиминации ($K_{эл}$):

$$Cl_{общ} = V_d \times K_{эл}$$

$K_{эл}$ — часть (процент) вещества, на которую уменьшилось за единицу времени (минута, час) его количество в организме, если это вещество распределено в центральной камере (кровь и внеклеточная жидкость). Если

вещество распределено во всем организме, а не только в центральной камере, то для определения общего клиренса используют другой показатель β — кажущаяся константа элиминации вещества из всего организма. В этом случае:

$$Cl_{общ.} = Vd \times \beta$$

Кажущуюся константу элиминации (β) находят на кривой, отображающей изменения концентрации вещества в крови после его внутривенного введения. Эта кривая имеет линейный характер, как так она соединяет точки, отражающие не абсолютное количество вещества в плазме крови, а логарифмы этих количеств. Логарифмы концентраций наносят против абсолютных величин временных интервалов. Такой график называют полулогарифмическим. На представленном рисунке отображены изменения концентрации хлорзепада после однократного его внутривенного введения (см. рис. 1).

Для определения кажущейся константы элиминации (β) высчитывают тангенс угла (β), образованный прямой линией, отражающей фазу кинетики вещества и горизонтальной линией, параллельной оси абсцисс. При однокамерной модели (т. е. при распределении вещества в крови и во внеклеточной жидкости) $\beta = K_{эл}$.

Общий (плазменный клиренс) выражают в мл/мин., мл/ч., мл/(мин. • кг).

Для значительного количества лекарственных средств и ядов, которые в основном распределяются в центральной камере (в крови и во внеклеточной жидкости) клиренс является величиной постоянной, пропорциональной их концентрации в организме. Чем выше концентрация вещества в плазме крови, тем скорее осуществляется его элиминация, преимущественно почками в неизменном виде. Этот вариант элиминации называют кинетикой 1 порядка. Но существует много веществ, которые подвергаются биотрансформации в печени (и других органах), они выводятся в виде метаболитов тоже преимущественно почками. В этом случае элиминация не зависит от концентрации вещества в плазме крови, так как печень обладает определенной емкостью для данного вещества, а биотрансформации, как уже сказано, подвергаются только фиксированные в печени молекулы. При таком способе элиминации яда вещество исчезает из организма медленнее, в зависимости от емкости ферментов печени для данного вещества и интенсивности ее метаболических процессов. Этот тип элиминации называют элиминацией путем кинетики нулевого порядка.

Наконец, многие яды элиминируют из организма и путем экскреции почками в неизменном виде, и путем биотрансформации в печени, так называемым способом Михаэлиса-Ментона. Например, ацетилсалициловая кислота в терапевтической дозе, создающей низкие концентрации в крови, элиминирует путем почечной экскреции (путем кинетики 1 порядка), и ее период полувыведения равен 2—5 часам, но при приеме высоких (токсических) доз, создающих высокие концентрации в крови, присоединяется ее биотрансформация в печени; процесс этот насыщаемый, и только фиксированные количества салицилатов могут быть метаболизированы, т. е. элиминируют путем кинетики нулевого порядка. Поэтому период полувыведения в таком случае возрастает до 24 часов, удлиняется пребывание салицилата в организме, токсикогенная фаза отравления. Зная названное обстоятельство, можно реже (не чаще чем через 6—8 часов) определять содержание салицилатов в крови, так как за более короткий период времени мало что изменится (Krenzelok E., 1995).

Период полувыведения (полуэлиминации, полужизни, $t_{1/2}$, $t_{0.5}$) — время, за которое концентрация его в плазме крови снижается наполовину.

На кривой, отображающей изменения содержания вещества в крови, различают 2 участка: α — период распределения, когда вещество из кровеносного русла проникает во внеклеточную жидкость и ткани. У разных веществ этот период неодинаков, у одних — это минуты, у других — часы. Лишь после завершения фазы распределения устанавливается более постоянная концентрация вещества в крови, происходит медленное ее снижение — т. е. собственно процесс элиминации — это β -фаза, в этот период определяют период полувыведения вещества (см. рис. 1).

Период полувыведения вещества надо знать (см. таблицу 12), чтобы представить себе, как быстро оно может исчезнуть из организма. Например, у ибупрофена — 2 часа. Следовательно, за 2 часа удаляется 50% принятой дозы, еще за 2 часа будет удалено 50% оставшегося количества, и за 5 $t_{0.5}$ будет удалено 97% принятой дозы.

Обычно считается, что при нормальном функционировании почек и печени за 5 периодов полувыведения вещества оно удаляется из организма целиком. Поэтому $t_{0.5}$ рассматривают как барометр, показывающий время, когда больной может оказаться в безопасности.

Чем меньше $t_{0.5}$, тем быстрее вещество удаляется из организма. Напротив, чем больше $t_{0.5}$, тем медленнее оно исчезает, и надо принимать

Таблица 12

Периоды полувыведения ряда фармакологических агентов

Вещество	$t_{0,5}$ (ч)
Клофелин	6—24
Морфин	2—3
Метадон	15 (10—25)
Трамал	6
Кодеин	2—4
Флюфеназина гидрохлорид	33
Флюфеназина энамтат	72—96
Флюфеназина деканоат	120—288
Тиоридазин	10—36
Пимозид	48
Сульпирид	4—13
Галоперидол	10—40
Хлорпротиксен	8—12
Аминазин	15—30 (7—120)
Амидопирин	2—3
Бутадион	48—120
Пироксикам	30—60
Теofilлин	3—13
Кофеин	2—10
Дифенин	22
Карбамазепин	8—19 (дети), 16—54 (взрослые)
Фенамин	4—8 (рН мочи < 6), 12 (рН мочи > 6)
Натрия салицилат	2—4 (доза меньше 3,0 г), 19 (доза больше 3,0 г)
Дигитоксин	72—390
Дигоксин	20—50
Сульфален	48—96
Сульфадиметоксин	20—40
Эфедрин	3—11
Димедрол	3—10
Амитриптилин	8—51
Дезипрамин	10—30
Доксепин	8—25
Атропин	2—4
Барбитал	48
Фенобарбитал	50—100
Анаприлин	3—5
Оксспренолол	2
Соталол	13
Тимолол	5
Метопролол	3—4
Пиндолол	2—4

решительные меры по его удалению. Например, у метанола $t_{0,5}$ — 24 часа и 5 $t_{0,5}$ — 5 дней, поэтому при отравлении им надо принимать энергичные меры по удалению его из организма (см. II том).

Свойства ядов, определяющих их кинетику в организме:

1. Липофильность, полярность молекул
2. Величина молекулярной массы
3. Связывание с белками плазмы и тканей

Итак, фармако(токсико)кинетика вещества и его содержание в плазме крови и тканях зависят и от свойств самого вещества, и от состояния организма.

Функциональное состояние организма, влияющее на кинетику вещества:

1. Возраст
2. Состояние гемодинамики
3. Показатели дыхания

4. Участие в пресистемной элиминации
5. Тип биотрансформации в организме
6. Скорость и способ экскреции из организма
7. Наличие других лекарственных веществ и ядов в организме

Знание фармако(токсико)кинетики вещества и ее показателей позволяет врачу:

- ориентироваться при острых отравлениях во взаимосвязи таких явлений, как доза — время — эффект.

4. Насыщенность организма кислородом
5. pH биосред
6. Содержание белка в плазме крови

7. Активность элиминирующих органов (печени, почек, легких)

- определить необходимость и целесообразность проведения детоксикации эфферентными методами.
- предусматривать несовместимые фармакологические взаимодействия яда и лекарственных препаратов, назначаемых для фармакотерапии отравлений им.

Глава 3. Механизмы действия ядов (влияние на медиаторные системы)

Общие положения

Регуляция жизнедеятельности организма осуществляется путем сочетанной работы нейро-гуморальных систем. Токсическое вещество, нарушая жизнедеятельность организма, вмешиваясь в регуляторные процессы, и приводит к развитию клинических синдромов интоксикации. Начальные фазы интоксикации, такие как латентный период, ранняя токсикогенная фаза, являются наиболее сложной и не до конца изученной проблемой, однако, полагают, что в это время яд взаимодействует с конкретными «местами связывания» — рецепторами, ферментами, участками мембран, окружающих рецепторы, ионными каналами и пр., изменение деятельности которых приводит к нарушению активности функциональных систем и появлению клинических синдромов отравления. Коррозивные вещества и некоторые сильнодействующие ядовитые вещества могут вызывать разрушение тканей на месте введения, и мгновенное развитие смертельного исхода (например, отравления метилизоцианатом).

В настоящее время определены рецепторы ко многим эндогенным соединениям или эндогенным лигандам (медиаторам, гормонам, аутокоидам и др.). Многие из этих рецепторов являются местами связывания ядов.

1. Яды могут влиять на белки-рецепторы, контролирующие проницаемость ионных каналов для Na^+ , K^+ , Mg^{++} , Ca^{++} . Например, деятельность каналов натрия может регулироваться «воротным» механизмом, т. е. самим катионом натрия, находящимся во внутри- и внеклеточном пространстве, или же проницаемость кана-

лов натрия может регулироваться Н-холинорецептором. Таким действием обладает самое большое число токсических соединений: миметиков или блокаторов соответствующих рецепторов медиаторных систем, блокаторы каналов кальция и натрия, соединения, вмешивающиеся в активность специфических транспортных систем биологических мембран клеток (блокаторы Na^+-K^+ АТФ-азы) и др.

2. Яды могут воздействовать на образование «вторичных посредников», осуществляющих дальнейшую передачу информационного сигнала (таких как ГТФ, G-белки, цАМФ, диацилглицерол, фосфатидилинозитол и др.). Например, действие бета-2-адреномиметиков осуществляется через систему Gs-стимулирующих белков, которые увеличивают образование цАМФ. Последняя также участвует при реализации действия глюкокортикоидов, глюкагона, АКТГ, катехоламинов и т. д., в результате чего на системном уровне многие эффекты однотипно действующих препаратов совпадают.

3. Яды могут повлиять на процесс интернализации, т. е. на погружение комплекса вещество—рецептор в глубину мембраны (по принципу эндоцитоза), изменять текучесть мембран и конформацию рецептора-белка в ней. Таким образом действуют многие гормоны, аутокоиды и липофильные токсические вещества.

Существуют и другие механизмы действия ядов. Из названных выше в токсикологии в наибольшей степени изучен первый, он будет представлен в подробном изложении.

Нейромедиаторные механизмы действия ядов

Подавляющее большинство лекарственных веществ, которые вызывают острые отравления у детей, представляют собой синаптотропные препараты. Это означает, что они способны прямо или косвенно оказывать влияние на центральные и периферические синапсы медиаторных систем и изменять их активность. Основной функцией медиаторных систем является обеспечение переноса ионов через биологические мем-

браны. В отличие от других регуляторных систем организма (гормональных, систем аутокоидов и др.), медиаторные системы отличаются более или менее одинаковым строением.

В упрощенной форме составляющими медиаторных систем являются: ее пресинаптическая часть где происходит синтез, накопление, депонирование и выделение медиатора; постсинаптическая часть, при участии которой

происходит взаимодействие медиатора с чувствительным белком-рецептором и дальнейшая передача сигнала клетке и, наконец, наличие ферментной(ых) системы, которая обеспечивает деградацию медиатора, прекращая его действие. Сам медиатор является продуктом нервной ткани.

На уровне организма регулирующая функция медиаторных систем проявляется в изменении основных процессов его жизнедеятельности. Знание эффектов, которые при этом возникают, дает возможность целенаправленного управления ими, что с успехом используют в современной фармакотерапии.

Для клинической токсикологии большое значение имеет практическая оценка проявления активации или «угнетения» медиаторной системы, позволяющая определить групповую принадлежность яда или основной «медиаторный» синдром*, вызываемый этим ядом. Большинство лекарственных соединений и промышленных ядов одновременно взаимодействует с различными частями медиаторных систем, или с несколькими системами одновременно. Такое дей-

ствие проявляется сменой клинических фаз интоксикации, более всего заметной на догоспитальном этапе или при короткой экспозиции. Например, при отравлении беллоидом первоначально у больного регистрируют мидриаз, сухость кожи, тахикардию, которые отражают антихолинергический компонент, по мере развития отравления формируется «барбитуровая фаза»: миоз, снижение ЧСС, гипергидроз, которые отражают «холинергический» компонент действия этого препарата. Отравление ингибиторами МАО (иМАО) первоначально проявляется гиперфункцией адренергических систем: гипертензией, тахикардией, аритмиями, развитием психоза (т. е. «адренергическим» синдромом), одновременно иМАО вмешиваются в процессы синтеза ГАМК и увеличивают наработку эндогенного глутамата (см. ниже). Поэтому в клинической картине отравления иМАО на исходе «адренергического» медиаторного синдрома формируется судорожный синдром. В очередности развития синдромов (что в начале, психоз или судороги?) большое значение имеет предшествующая патология.

Для выявления «автономного» (или «медиаторного») синдрома необходимо знать:

— топику и функцию основных медиаторных систем;

— классификацию препаратов (агонистов и антагонистов), которые оказывают преимущественное действие в рамках медиаторных систем;

— проводить тщательный и многократный контроль состояния больного, для того чтобы выявить клинические симптомы изменения функции медиаторной системы и зарегистрировать их в истории болезни (состояние сознания, пульса, артериального давления, частоты дыхания, тонуса мышц, цвета, влажности кожных покровов и слизистых оболочек, наличие или отсутствие перистальтики кишечника).

В последние годы количество лекарственных препаратов, влияющих на активность той или иной медиаторной системы, значительно возросло, появились и новые сведения о структуре и функции этих систем. Достаточно сказать, что Нобелевская премия по Физиологии и Медицине за 1994 г. была присуждена А. Gilman за раскрытие роли мембранных белков (G-белков) в передаче сигнала медиаторной системы клетке.

В настоящем разделе мы кратко охарактеризуем основные медиаторные системы и препараты, преимущественно влияющие на их активность. В более подробном изложении эти сведе-

ния рассмотрены в современных руководствах по фармакологии, токсикологический аспект проблемы мы представили в разделе «Антагонисты и antidоты».

Возбуждающие системы образуют возбуждающий постсинаптический потенциал, за счет увеличения входа натрия и кальция в клетку, или блокады выхода калия из нее. Если деятельность этих систем связана с активацией сигнальных стимулирующих белков «Gs» (см. рис. 2), тогда возникает целый «каскад» внутриклеточных биохимических процессов, и такую систему называют метаболотропной. Проявление токсического действия фармакологического препарата (или яда), действующего в пределах метаболотропной системы, заключается в более медленном клиническом развитии интоксикации и связано с большими биохимическими изменениями в организме.

Тормозные системы образуют: либо тормозный постсинаптический потенциал за счет усиления входа хлора в клетку, или выхода калия из нее (эти процессы лежат в основе гиперполяризации), либо пресинаптический тормозный потенциал за счет блокады входа кальция в клетку.

Если деятельность этих систем связана с активацией сигнальных ингибирующих белков «Gi» (см. рис. 2), то также возникает «каскад» внутриклеточных биохимических процессов, и

* Часто в современной токсикологической литературе «медиаторный» синдром называют «автономным» синдромом. В дальнейшем мы также будем придерживаться первого названия.

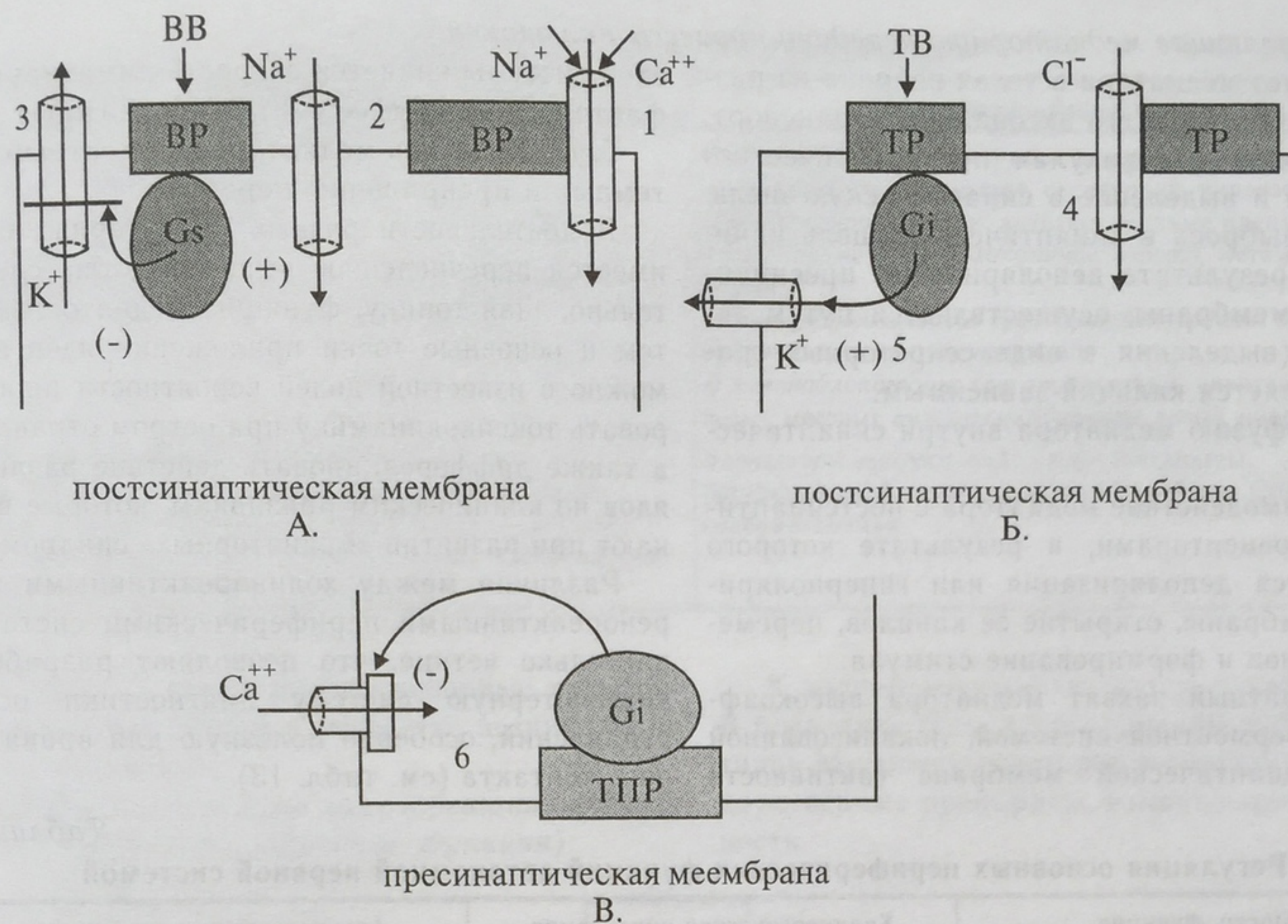


Рис. 2. Механизмы формирования возбуждающего и тормозного потенциалов при взаимодействии медиаторов с рецепторами

Условные обозначения:

ВВ — возбуждающее вещество

ТВ — тормозное вещество

ТПР — тормозный пресинаптический рецептор

ВР — возбуждающий рецептор

ТР — тормозный рецептор

G-белок — активированный медиатором внутриклеточный сигнальный белок, который регулирует активность ионных каналов.

Gs — стимулирующий белок;

Gi — ингибирующий белок.

А. Механизм развития постсинаптического возбуждения (развитие возбуждения в медиаторных системах стимулирующего типа).

1 — результат взаимодействия медиатора с рецептором, регулирующим вход Na^+ и Ca^{++} в клетку (формирование возбуждающего постсинаптического потенциала действия за счет входа в нее катионов).

2, 3 — результат взаимодействия медиатора с рецептором, связанным с регуляторными G-белками, контролирующими вход Na^+ в клетку или/и выход K^+ из нее (формирование возбуждающего постсинаптического потенциала).

Б. Механизм развития постсинаптического торможения (развитие торможения в медиаторных системах тормозного типа).

4, 5 — результат взаимодействия медиатора с рецептором, регулирующим вход Cl^- в клетку или выход K^+ из нее (формирование тормозного постсинаптического потенциала действия).

В. Механизм развития пресинаптического торможения (ауторегуляция рецептора).

эта медиаторная система тоже называется метаболотропной.

Если действие медиатора не связано с сигнальными Gi или Gs белками, то вся система работает быстрее, и действие ядов не сопровождается большим числом метаболических изменений.

Функцией ингибиторных и стимулирующих G-белков является осуществление взаимодействия между мембранными рецепторами и ферментной системой аденилатциклазы, изменение активности которой, и соответственно концентрации цАМФ сопровождается многочисленными

биохимическими изменениями на внутриклеточном уровне. Таким образом сигнал нейрональной передачи трансформируется в многочисленные биохимические реакции.

Изменение переноса ионов и последующее изменение поляризации биологических мембран имеет крайне важное практическое значение, т. к. основным методом лечения при острых отравлениях является проведение гемодилюции, форсированного диуреза и назначения антагонистов, для реализации действия которых большое значение имеет нормальный ионный баланс.

Составляющие медиаторную передачу процессы включают:

1. Синтез медиатора в телах нейрона из различных субстратов, его аксональный транспорт, аккумуляцию в везикулах пресинаптического окончания и выделение в синаптическую щель. Процесс выброса в синаптическую щель начинается в результате деполяризации пресинаптической мембраны, осуществляется путем экзоцитоза (выделения в виде секреторных гранул) и является кальций-зависимым.

2. Диффузию медиатора внутри синаптической щели.

3. Взаимодействие медиатора с постсинаптическими рецепторами, в результате которого развивается деполяризация или гиперполяризация мембраны, открытие ее каналов, перемещение ионов и формирование стимула.

4. Обратный захват медиатора высокоаффинной ферментной системой, локализованной на пресинаптической мембране (активность

этой системы является скоростью-лимитирующим фактором в процессе синтеза медиатора).

5. Деградацию медиатора ферментными системами и прекращение передачи.

В деятельности разных медиаторных систем имеется перечисленное выше сходство, следовательно, зная топику, функцию медиаторных систем и основные точки приложения ядов в них, можно с известной долей вероятности прогнозировать токсикодинамику при остром отравлении, а также дифференцировать действие различных ядов по клиническим признакам, которые возникают при развитии «медиаторных» синдромов.

Различия между холинореактивными и адренореактивными периферическими системами настолько четкие, что позволяют разработать компьютерную систему диагностики острых отравлений, особенно полезную для врача первого контакта (см. табл. 13).

Таблица 13

Регуляция основных периферических функций автономной нервной системой

Орган, функция	Холинергическая иннервация	Адренергическая иннервация
Глаз		
радиальная мышца	—	сокращение, мидриаз
сфинктер	сокращение	—
радужки	миоз	—
цилиарная мышца	спазм аккомодации (близкое видение)	паралич аккомодации (дальнее видение)
Сердце		
S-A узел	снижение возбудимости	усиление возбудимости
предсердия	снижение сократимости	увеличение сократимости
A-V узел	торможение проводимости	увеличение проводимости, автоматизма
пучок Гиса	умеренное снижение проводимости	образование эктопических очагов
волокна Пуркинье	—	возбуждения и сокращения
желудочки	умеренное снижение сократимости	увеличение сократимости
Артериолы*		
коронарные	расслабление	сокращение
кожи и подкожной клетчатки	слабое расслабление	сокращение
скелетных мышц	—	сокращение (альфа), расслабление (бета)
мозга, легких	—	сокращение
брюшных органов	—	сокращение (альфа), расслабление (бета)
почек, печени	—	сокращение (альфа), расслабление (бета)
вены	—	сокращение (альфа)
Дыхательная система		
мышцы трахеи, бронхов	сокращение	релаксация
бронхиальные железы	стимуляция секреции	снижение/увеличение секреции
Слюнные железы	усиление секреции K^+ и воды	усиление секреции K^+ , воды и амилазы
ЖКТ		
моторика	усиление	ослабление
секреция желез	стимуляция	угнетение
Мочевой пузырь		
детрузор, сфинктер	сокращение	расслабление
Жировой обмен	—	усиление липолиза
Половые органы	эрекция	эякуляция

* — указано преимущественное действие, „—“ — нет эффекта

Классификация холинотропных ядов

Холиномиметики	Холиноблокаторы
<p>Прямые М холиномиметики: мускарин, пилокарпин, ацеклидин, карбахолин, ареколин.</p> <p>прямые Н холиномиметики: никотин (малые дозы), конинин, цитизин, лобелин, карбахолин.</p> <p>непрямые холиномиметики (антихолинэстеразные): галантамин, аминостигмин, прозерин, ФОСы</p> <p>Усиливающие выброс АцХ: иохимбин и другие альфа-2-адреноблокаторы; аминопиридины, яд паука «черная вдова», гуанидин, никотин (за счет активации пресинаптического Н-ХР), атропин (за счет блокирования пресинаптического М-ХР)</p>	<p>М холиноблокаторы: группа атропина, селективные препараты: гликопирролат, окситропий, пирензепин, гимбазин, пропантелин; антигистаминные препараты.</p> <p>центральные холиноблокаторы: амизил, метамизил, глипин.</p> <p>антипаркинсонические средства: бензтропин, биперидин, проциклидин, тригексифенидил;</p> <p>Н холиноблокаторы: ганглиоблокаторы, никотин (большие дозы), местные анестетики (большие дозы), миорелаксанты.</p> <p>Блокаторы выброса АцХ: альфа-2-агонисты, ботулинический токсин, яды змей семейства Crotalidae, гипермагниемия</p>

В табл. 13 представлены основные типы рецепторов этих систем и эффекты, возникающие при их активации.

1. Яды, влияющие на холинореактивные системы (препараты, строение, функция).

К холинотропным относятся различные яды. В последние годы расшифрованы функции подтипов М-холинорецепторов и синтезированы лекарственные препараты, изменяющие их активность.

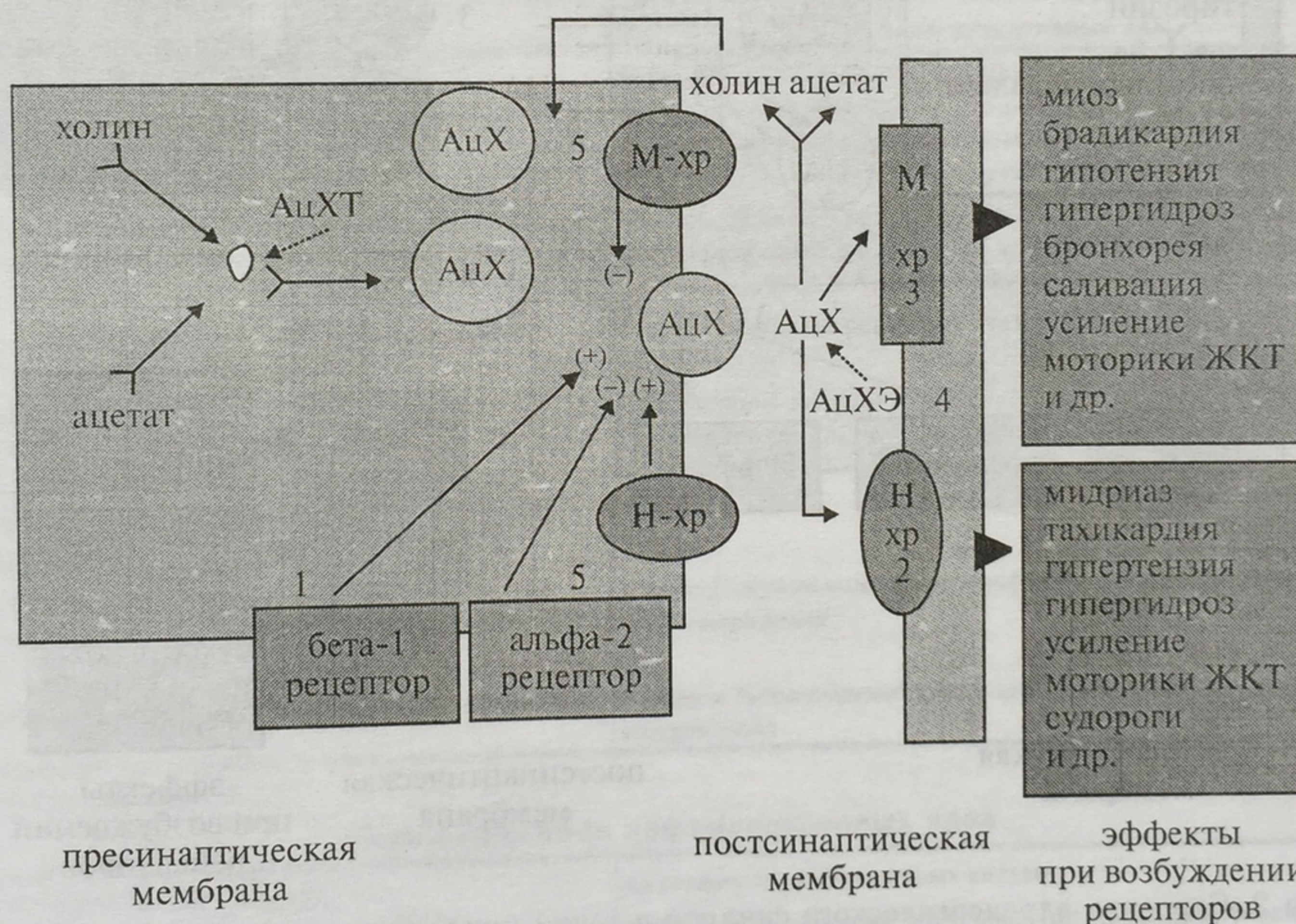


Схема 1. Строение холинергического синапса и точки приложения действия ядов в нем

Условные обозначения:
 АцХ — ацетилхолин, АцХЭ — ацетилхолинэстераза, АцХТ — ацетилхолинтрансфераза, М-хр — М-холинорецептор, Н-хр — Н-холинорецептор, альфа-2 — адренорецептор (пресинаптический), активация которого снижает выброс ацетилхолина из пресинаптической мембраны, бета-1-адренорецептор (пресинаптический), активация которого увеличивает выброс ацетилхолина из пресинаптической мембраны.

Места действия:

1, 5 — ядов, способствующих или препятствующих выбросу ацетилхолина в синаптическую щель.

2, 3 — ядов, стимулирующих или блокирующих холинорецепторы.

4 — блокаторов холинэстеразы (антихолинэстеразные яды).

(+) — увеличение освобождения ацетилхолина или образования цАМФ.

(-) — снижение освобождения ацетилхолина или образования цАМФ.

↑ влияние на; ↓ превращение в; ↓ фермент, участвующий в реакции.

Подтипы рецепторов: М-1; М-2; М-3; М-4; М-5; Н.

Ферменты синтеза: ацетилхолинтрансфераза (холинацетилаза),

Ферменты деградации: ацетилхолинэстераза, (АцХЭ), бутирилхолинэстераза.

Ацетилхолин (АцХ) образуется из холина и активированной уксусной кислоты с участием фермента холинацетилазы и КоА.

Различают два основных типа рецепторов: М-холинорецепторы, которые связаны с сигнальным G-белком ингибирующего типа и Н-холинорецепторы, которые осуществляют потенциал-зависимый контроль натриевого канала.

На схеме 1 представлено строение холинергического синапса и основные точки действия холинотропных ядов.

Многие холинотропные средства действуют на другие медиаторные системы, помимо холинореактивных систем.

Действие прямых агонистов и антагонистов ацетилхолина вполне понятно, действие ряда других веществ более завуалировано. Нейротоксины некоторых змей семейства *vipers*, *elapids* препятствуют выделению ацетилхолина в синаптическую щель периферических нервов, в том числе и черепно-мозговых. Клинически это проявляется развитием мышечной слабости, птозом, что при отсутствии медицинской

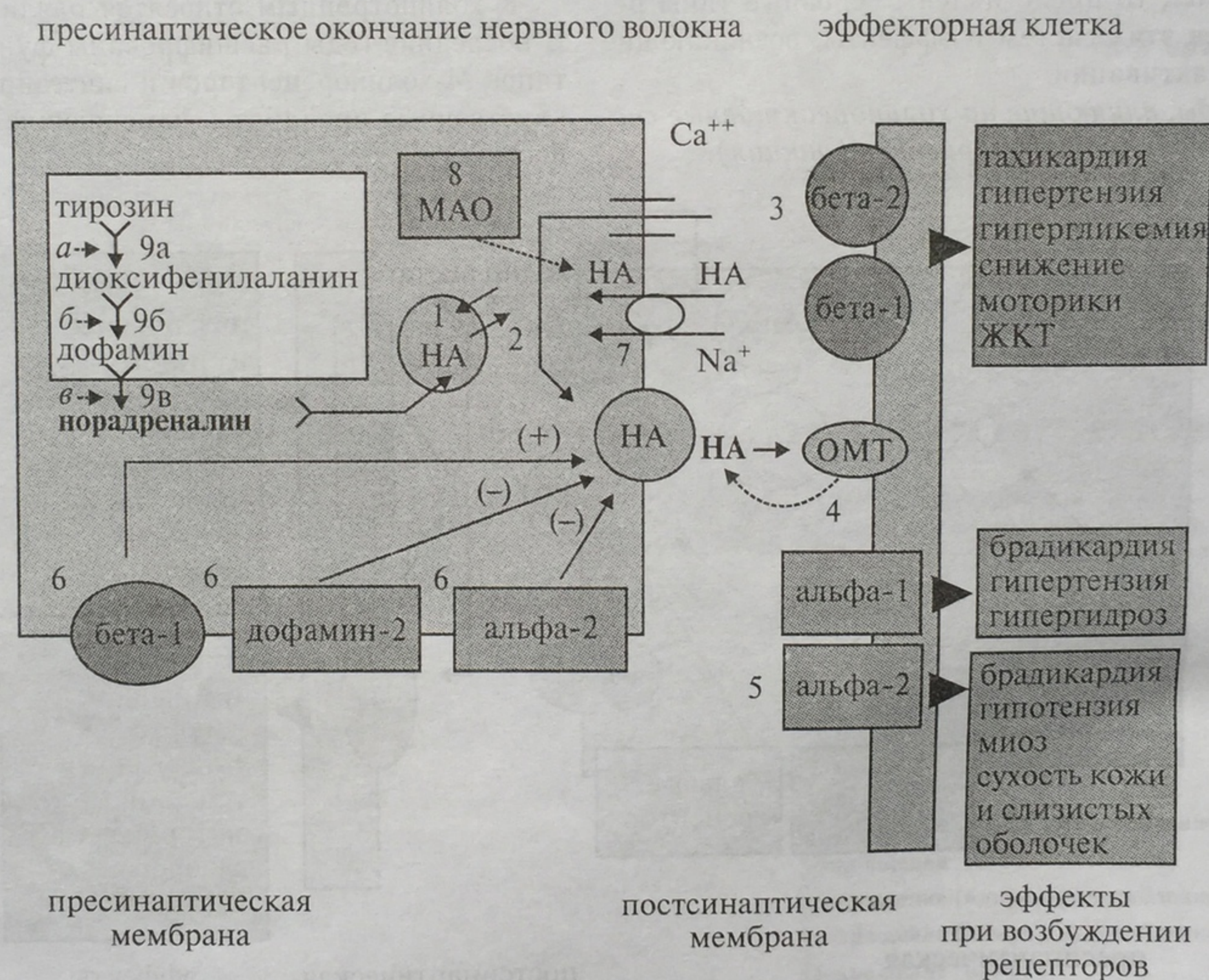


Схема 2. Строение адренергического синапса и точки приложения действия ядов в нем

Условные обозначения:

НА — норадреналин; альфа-2 — альфа-2-адренорецептор; бета-1 — бета-1-адренорецептор; дофамин-2 — дофаминовый 2-рецептор; ОМТ — ортометилтрансфераза; а, б, в — ферменты, участники синтеза катехоламинов.

Место действия:

1 — ядов, влияющих на связывание норадреналина (адреналина) в везикулах.

2 — ядов, влияющих на выход норадреналина из везикул.

3, 4, 5 — ядов, взаимодействующих с адренорецепторами на постсинаптических мембранах.

6 — ядов, модулирующих выход норадреналина (адреналина) из пресинаптических мембран.

7 — ядов, блокирующих обратный захват норадреналина (адреналина) в пресинаптическое окончание.

8 — ядов, взаимодействующих с ферментом MAO и препятствующих разрушению катехоламинов внутри нейрона.

9 — ядов, ингибиторов синтеза катехоламинов: 9a — блокаторы тирозингидроксилазы (альфа-метилтирозин), 9b — блокаторы ароматической гидроксилазы (карбидопа), 9v — блокаторы дофамин-бета-гидроксилазы (тетурам).

(+) — увеличение освобождения или образования.

(-) — снижение освобождения.

↑ влияние на; ↓ превращение в; ↓ фермент, участвующий в реакции.

помощи, приводит к развитию остановки дыхания. Яд паука «Черная вдова» наоборот, способствует выбросу ацетилхолина, за счет увеличения входа ионов кальция в пресинаптическую мембрану. Клинически это действие проявляется мышечными болями, которые по времени опережают развитие «холинергического» синдрома.

2. Яды, влияющие на адренореактивные системы (препараты, строение, функция).

Подтипы рецепторов: альфа-1, альфа-2; бета-1, бета-2.

Ферменты синтеза: тирозингидроксилаза (а), ароматическая Л-амино-гидроксилаза (б), дофамин-бета-гидроксилаза (в), см. схему 2.

Ферменты деградации: моноаминоксидаза (МАО), орто-метилтрансфераза (ОМТ).

На схеме 2 представлено строение адренергического синапса и основные точки действия адренотропных ядов.

3. Яды, влияющие на дофаминореактивные системы (препараты, строение, функция).

Ниже представлены основные препараты, которые взаимодействуют с дофаминергическими рецепторами.

Подтипы рецепторов: Д-1; Д-2; Д-3; Д-4; Д-5.

Все рецепторы связаны с G-белками. Д-1 и Д-5 рецепторы взаимодействуют со стимулирующими сигнальными белками (Gs), поэтому их возбуждение сопровождается накоплением цАМФ в клетке. Д-2, Д-3, Д-4 связаны с ингибирующими (Gi) белками, поэтому их возбуждение сопровождается снижением цАМФ в клетке.

Возбуждение периферически расположенных Д-1 и Д-5 рецепторов вызывает вазодилатацию. Д-2 рецепторы локализуются на пресинаптических мембранах и преимущественно представлены в проводящих путях мезенцефалона и базальных ганглиев стриопаллидарной системы, в которой они осуществляют роль

Классификация адренотропных средств

Адренопозитивные яды	Адренонегативные яды
<p>Бета-адреномиметики: адреналин, изадрин, добутамин; селективные бета-2 адреномиметики: ритодрин, тербуталин, сальбутамол, карбуталин, сальметерол, формотерол.</p> <p>Альфа-адреномиметики: норадреналин, метоксамин, мезатон, алкалоиды спорыньи, адреналин</p> <p>Непрямые адреномиметики: амфетамины, кокаин, фенциклидин, тирамин.</p> <p>Ингибиторы МАО: паргиллин, селегиллин, транилципрамин, метаболиты амфетаминов</p> <p>Блокаторы обратного захвата норадреналина: амитриптилин, доксепин, имипрамин, мапротилин, амоксапин, амфетамины, кокаин, карбамазепин,</p> <p>Препараты прямого и непрямого действия (в том числе предшественники синтеза катехоламинов): допамин, эфедрин, фенилпропаноламин</p> <p>Антагонисты альфа-2-адренорецепторов: иохимбин</p>	<p>Бета-адреноблокаторы: пропранолол (анаприлин), окспренолол, альпренолол*, надолол, тимолол, пиндолол*, соталол, практолол; селективные бета-адреноблокаторы: метопролол, атенолол, ацетобутол*, талинолол*</p> <p>Альфа-адреноблокаторы: фентоламин, дроперидол, аминазин, пропазин; селективные альфа-адреноблокаторы: празозин, индорамина, ницерголин, толазолин</p> <p>Симпатолитики: резерпин, гуанетидин, орнид</p> <p>Ингибиторы различных стадий синтеза катехоламинов: альфа-метилдофа, карбаматы, карбидопа, тетурам</p> <p>Альфа-2-адреномиметики: клофелин, гуанфацин, гуанабенз, тетрагидралазин</p> <p>Альфа и бета-адреноблокаторы: лабеталол, карведилол, медроксолол</p>

* агонисты-антагонисты

Классификация дофаминотропных ядов

<p>Агонисты дофаминовых систем прямые: апоморфин, бромокриптин, Л-Допа, лизурид, перголид, метизергид, метерголин, тергурид*</p> <p>Ингибиторы МАО: паргиллин, транилципрамин, производные гидразина (изониазид)</p> <p>Блокаторы обратного захвата дофамина: кокаин, амфетамины, амантадин, резерпин</p> <p>Дофаминсенсibiliзирующие средства: амфетамины, метоклопрамид</p>	<p>Антагонисты дофаминовых систем дофаминоблокаторы: тотальные (фенотиазины, тиоксантены), селективные (сульпирид, тергурид*, спироперидол), антидепрессанты (мапротилин, тразодон)</p> <p>Яды, разрушающие дофаминорецепторы: метилфенилтетрагидропиридин (МФТП)</p> <p>Блокаторы интрагранулярного захвата дофамина в пресинаптической мембране: резерпин</p> <p>Препараты, вмешивающиеся в синтез дофамина: альфаметилпаратирозин</p>
--	---

* агонист-антагонист

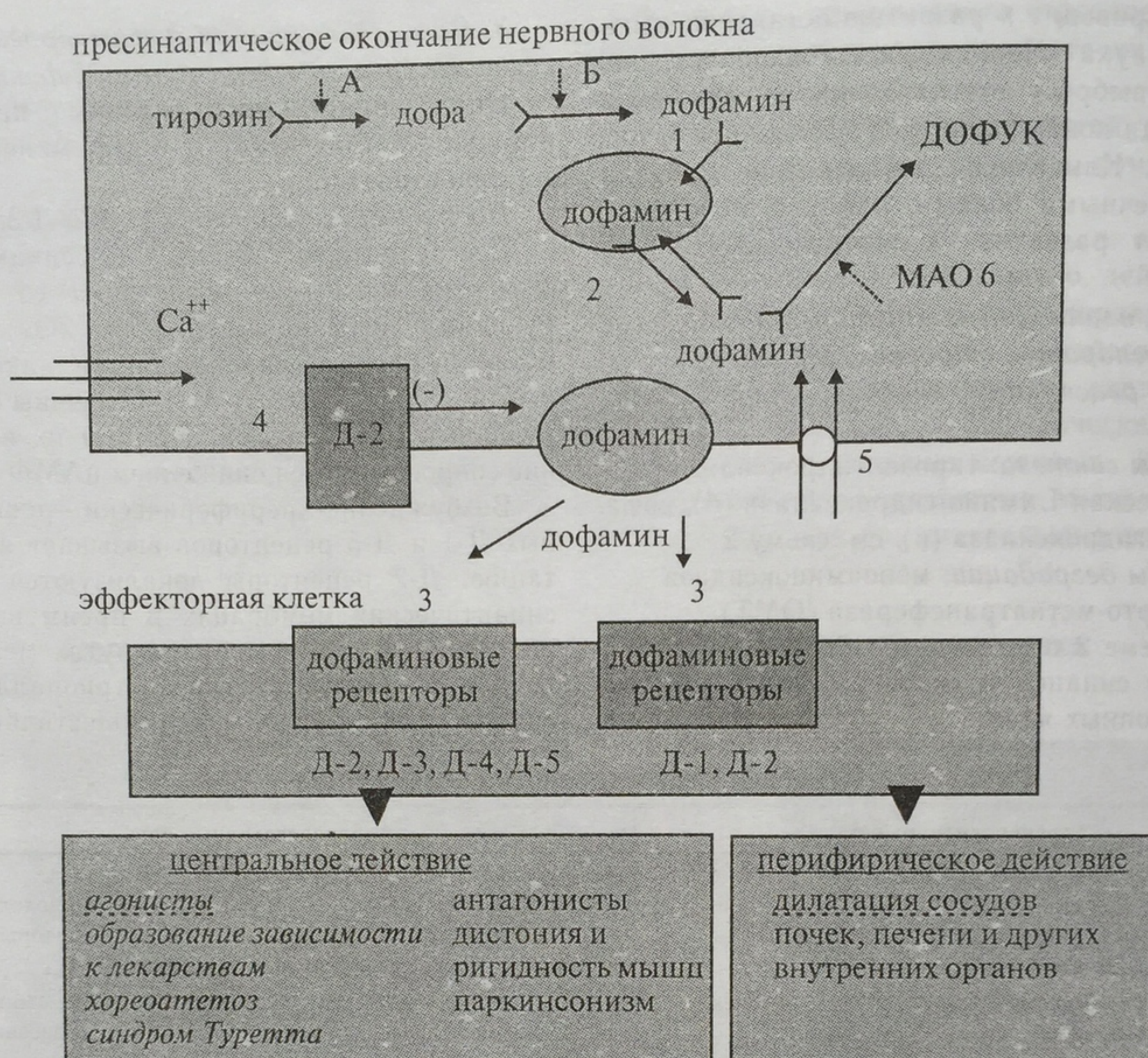


Схема 3. Строение дофаминергического синапса и основные точки приложения действия ядов в нем

Условные обозначения:

ДА — дофамин, дофа-диоксифенилаланин, Д-1; Д-2; Д-3; Д-4; Д-5 соответствующие подтипы дофаминергических рецепторов, ДОФУК — продукт деградации дофамина — диоксифенилуксусная кислота.

Место действия:

1 — ядов, влияющих на депонирование дофамина в гранулах.

2 — ядов, влияющих на высвобождение дофамина из гранул.

3, 4 — ядов, взаимодействующих с пост- и преинаптическими дофаминергическими рецепторами.

5 — ядов, блокирующих обратный захват дофамина в преинаптическое окончание.

6 — ядов, ингибирующих фермент MAO.

↑ влияние на; ↓ превращение в; ↓ фермент, участвующий в реакции.

ауторегуляции и угнетают высвобождение норадреналина. Д-3 и Д-4 рецепторы в большей степени локализованы в лимбической системе и коре мозга, где обеспечивают работу высших центров восприятия и мышления.

Сам дофамин — медиатор, но кроме того он является прямым предшественником норадреналина. Высвобождение последнего всегда сопровождается выходом и некоторого количества дофамина.

Ферменты синтеза: тирозингидроксилаза (А); ароматическая декарбоксилаза (Б);

Ферменты деградации: моноаминоксидаза.

Активацию Д-2, Д-3, Д-4, Д-5 рецепторов токсическими веществами связывают с разви-

тием привыкания к ним, возникновением хореоатетоза, ригидности, паркинсонизма. Активацию Д-1, Д-2 рецепторов связывают с развитием вазодилатации, «артериолизации» внутренних органов (печени, почек, кишечника).

Изменение функции исполнительных органов при возбуждении дофаминергических систем представлено в табл. 14.

Действие ядов, направленное на несколько указанных в схеме 3 точек, проявляется тяжелой интоксикацией, которая протекает с одновременным развитием психоза, хореоатетоза, ригидности, гипертензионным синдромом и требует неотложных мер по оказанию помощи.

Таблица 14

Влияние дофаминергических систем на функцию исполнительных органов

Исполнительный орган и его функция	Возбуждение рецепторов	
	Д-1 (Д-5)	Д-2 (Д-3, Д-4)
Сердце		
частота сердечных сокращений	увеличение	снижение (?)
сила сокращений	усиление	ослабление
проводимость	увеличение	увеличение
Тонус гладкой мускулатуры полых органов (бронхи, кишечник, матка, органы ЖКТ, в том числе нижний финктер пищевода)	релаксация	релаксация
Тонус гладкой мускулатуры сосудов	релаксация	релаксация (?)
ЦНС		
триггерная зона продолговатого мозга		тошнота, рвота
таламус, гипоталамус	участие в регуляции нейроэндокринных процессов в системе гипоталамус — гипофиз (продукция пролактина)	
мезокортикальная система и область фронтальной коры	участие в механизмах регуляции поведения и сознания (гиперактивность при аффективных нарушениях, продуктивной симптоматике, процессах нарушения памяти)	
нигро-стриальная система	участие в регуляции двигательной активности (формирование дискинезий, олигокинезий и стереотипий)	
эндокринные железы	увеличение синтеза паратормона, соматотропного гормона	снижение секреции пролактина
Окончания аксонов		освобождение катехоламинов и ацетилхолина из пресинаптических окончаний.

4. Яды, влияющие на серотонинергические системы (препараты, строение, функция).

Ниже представлены яды, которые взаимодействуют с серотонинергическими системами.

Подтипы рецепторов: большинство авторов выделяют четыре основных подтипа 5-HT-1, 5-HT-2, 5-HT-3, 5-HT-4, (5-HT — 5 hydroxytryptamine=серотонин).

По данным Международного Комитета по Номенклатуре Рецепторов на сегодня каждый подтип серотониновых рецепторов подразделяют на четыре подвида, которые обозначают буквами

(от А до D) и считают, что эти подвиды рецепторов серотонина осуществляют пресинаптическую и соматодендритную (синапсы на телах нейронов) ауторегуляцию в серотонинергических системах. Эти же нейроны выполняют функцию модуляторов других синаптических систем, в частности холин- и дофаминергических.

В последние годы методом клонирования были установлены подтипы рецепторов 5-HT-5, 5-HT-6, 5-HT-7, установлена высокая аффинность к ним клозепина, однако физиологическая роль рецепторов этих подтипов не выяснена.

Классификация серотонинотропных ядов

Агонисты серотонинергических систем:	Блокаторы серотонинергических систем:
прямые серотониномиметики: фенилалкиламины, LSD-25 (преимущественное воздействие на 5-HT-2A рецептор), буспирон (частичный агонист 5-HT-1A рецептора), суматриптан (агонист 5-HT-1D рецептора), рензаприд, цизаприд (агонисты 5-HT-4 рецептора), 2-метил-5-триптофан (агонист 5-HT-3 рецептора)	прямые блокаторы серотониновых рецепторов: ондансетрон (зофран), гранизетрон (китрил), тропизетрон (блокаторы 5-HT3 рецептора), клозапин (блокатор 5-HT-5,6 рецепторов), кетансерин, миансерин, метисергид, нефазодон (блокаторы 5-HT-2A и 5-HT-2C рецепторов), фентоламин, пропранолол
Увеличивают синтез серотонина: триптофан, триптан	Блокаторы интрагранулярного захвата серотонина: резерпин
Увеличивают высвобождение серотонина: анальгетики (кодеин, декстрометорфан), резерпин	
иМАО: хлоргиллин, селегилин, паргиллин	
Блокаторы обратного захвата серотонина: амфетамины, кокаин, декстрометорфан, флюоксетин, имипрамин, серталиин	

Подтипы рецепторов 1, 2, 4 взаимодействуют со стимулирующими и ингибирующими G-белками (Gs, Gi) и таким образом разнонаправленно изменяют концентрацию многих внутриклеточных вторичных посредников (циклических нуклеотидов, фосфолипазы C, кальция и других ионов).

Рецептор 5-HT-3 не связан с G-белками, а регулирует проницаемость ионного канала не установленной до сих пор природы. Тем не менее большинство лекарственных препаратов влияют именно на 5-HT-3 рецептор. Серотонинергические нейроны, локализованные в ЦНС, характеризуются длинными аксонами, проникающими во многие области мозга (Хэм А., Кормак Д., 1983). На периферии 5-HT рецепторы находятся в энтерохромаффинной ткани (APUD система кишечника), в гладкой мускулатуре сосудов, тромбоци-

тах, миокарде, периферических нервах, где роль серотонина пока не всегда ясна.

Серотонинергические рецепторы локализованы:

1. 5-HT-1 тип (5-HT-1A-5-HT-1D) в области шва мозга, в базальных ганглиях, у тел дофаминергических нейронов. Стимуляция 5-HT-1 рецепторов сопровождается вазодилатацией.

2. 5-HT-2 тип (5-HT-2A—5-HT-2D) широко представлен в области префронтальной коры, лимбической системе и т. д., в тромбоцитах (5-HT-2A), в дне желудка (5-HT-2B), в фибробластах (5-HT-2C). Стимуляция 5-HT-2 рецепторов сопровождается развитием вазоконстрикции и увеличением агрегации тромбоцитов.

3. 5-HT-3 тип преимущественно локализован на телах нейронов парасимпатической (холинергической) системы. В ЦНС активность этих

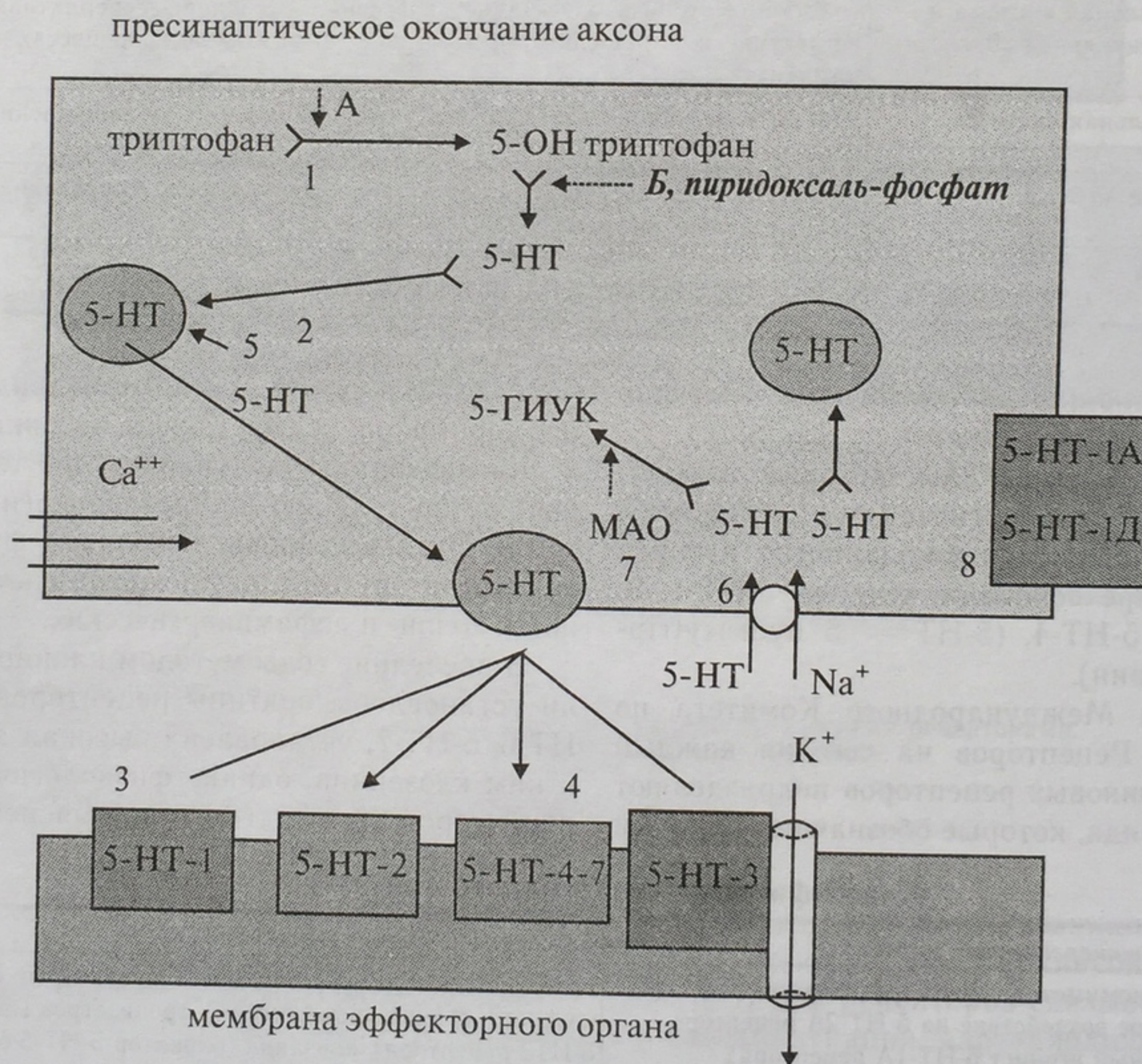


Схема 4. Строение серотонинергического синапса и основные точки приложения действия ядов в нем

Условные обозначения:

5-HT — 5-гидрокситриптамин (серотонин), 5-HT-1, 2, 3, 4; 5-HT-1A, 5-HT-1D — расшифрованные подтипы серотонинергических рецепторов. MAO — моноаминоксидаза, 5-ГИУК — 5-гидроксииндолуксусная кислота.

Место действия:

1 — ядов, действующих на ферментное превращение триптофана в серотонин,

2 — ядов, действующих на аккумуляцию серотонина в гранулах.

5 — ядов, действующих на высвобождение серотонина из гранул.

3, 4, 8 — серотониниметиков и серотониноблокаторов.

6 — ядов, блокирующих обратный захват серотонина.

7 — ингибиторов MAO.

↑ влияние на; ↓ превращение в; ↓ фермент, участвующий в реакции.

Таблица 15

Изменение функции исполнительных органов при возбуждении серотонинергических систем

Мишень	Типы рецепторов			
	5-НТ-1	5-НТ-2	5-НТ-3	5-НТ-4
ЦНС				
агрессивность и импульсивное поведение	+++			
тревога и депрессия	+++			
сон и бодрствование	+++			
тошнота, рвота		+++	+++	
Желудочно-кишечный тракт хромаффинные клетки APUD-системы:				
угнетение высвобождения серотонина			+++	
высвобождение ацетилхолина			+++	
Гладкие мышцы:				
пищевода				+++
желудка		+++		
кишечника		+++		
Сердечно-сосудистая система:				
тонус сосудов (легких, почек, сердца, мозга)	--	+++		
хроно-инотропные эффекты				+
Тромбоциты		агрегация		

+ усиление функции; — ослабление функции

рецепторов регулирует работу рвотного центра, а также сосудодвигательного солитарного тракта и агеа postrema. Этот тип рецепторов отличается от других серотонинергических рецепторов тем, что он связан с лиганд-регулируемым ионным каналом и вызывает быструю деполяризацию путем перемещения ионов калия и натрия.

4. 5-НТ-4 тип широко представлен в ЦНС в области гиппокампа, в ЖКТ, где участвует в регуляции тонуса мышц, перистальтики и секреции желез.

В последние годы описан жизнеопасный клинический синдром (получивший название «серотонинового» синдрома), вызываемый большой группой препаратов — селективных агонистов серотонинергических рецепторов (буспирона для лечения состояний тревоги, суматриптана для лечения мигрени, цизаприда для лечения заболеваний ЖКТ, антидепрессантов нового поколения, и

т. д.) и комбинацией этих препаратов с другими средствами.

В большинстве случаев он развивается при стимуляции 5-НТ-1А и 5-НТ-2 серотониновых рецепторов (см. раздел «Антидепрессанты»).

Ферменты синтеза: триптофангидроксилаза (А), декарбоксилаза ароматических кислот (Б), зависящая от пиридоксальфосфата (см. схему 4).

Ферменты деградации: моноаминоксидаза, альдегиддегидрогеназа

На схеме 4 представлено строение серотонинергического синапса.

Среди прочих функций, зависящих, как полагают, от изменения активности серотонинорецепторов, отмечают перистальтику кишечника и секрецию его желез, центральную регуляцию температуры тела, эмоций, сна и бодрствования.

В табл. 15 представлены локализация и функции серотонинергических систем.

Классификация ГАМК-тропных ядов

<p><i>Агонисты ГАМК-ергических систем</i></p> <p><i>Прямые ГАМК-А миметики:</i> мусцимол, прогабид, габапентин</p> <p><i>Блокаторы ГАМК-трансаминазы:</i> вигабатрин, вальпроевая кислота</p> <p><i>Блокаторы обратного захвата ГАМК:</i> вальпроат натрия, тиагабин</p> <p><i>ГАМК-А сенсibiliзирующие средства:</i> барбитураты, бензодиазепины, меопропан, дифенин, карбамазепин, этанол, общие анестетики, пропофол, глюкокортикоиды</p>	<p><i>Блокаторы ГАМК-ергических систем</i></p> <p><i>Прямые ГАМК-А блокаторы:</i> бикикуллин, пенициллины, цефалоспорины, фторхинолоны, имипенем, налидиксовая кислота</p> <p><i>Блокаторы пиридоксин-киназы:</i> изониазид, гидразины, компоненты ракетного топлива</p> <p><i>Блокаторы декарбоксилазы альфакетоглутаровой кислоты:</i> гидразины, изониазид</p>
--	---

5. Яды, влияющие на ГАМК-ергические системы (препараты, строение, функция).

Подтипы рецепторов: ГАМК-А и ГАМК-Б.

Функция ГАМК-А рецепторов связана с развитием торможения (возникновение постсинаптического тормозного потенциала) за счет усиления входа хлора в клетку и развития гиперполяризации ее мембраны.

Рецепторный белок постсинаптической мембраны состоит из нескольких частей (субъединиц), которые способны взаимодействовать не только с гамма-аминомасляной кислотой

(ГАМК), но и с другими эндо- и экзогенными веществами, угнетающими ЦНС (барбитуратами, бензодиазепинами, этанолом, общими анестетиками), а также с возбуждающими веществами (пикротоксином).

Результатом этого взаимодействия является увеличение или снижение входа хлора в клетку.

Стимуляция ГАМК-Б рецептора также сопровождается развитием постсинаптического тормозного потенциала, однако его возникновение обусловлено увеличением выхода калия из клетки.

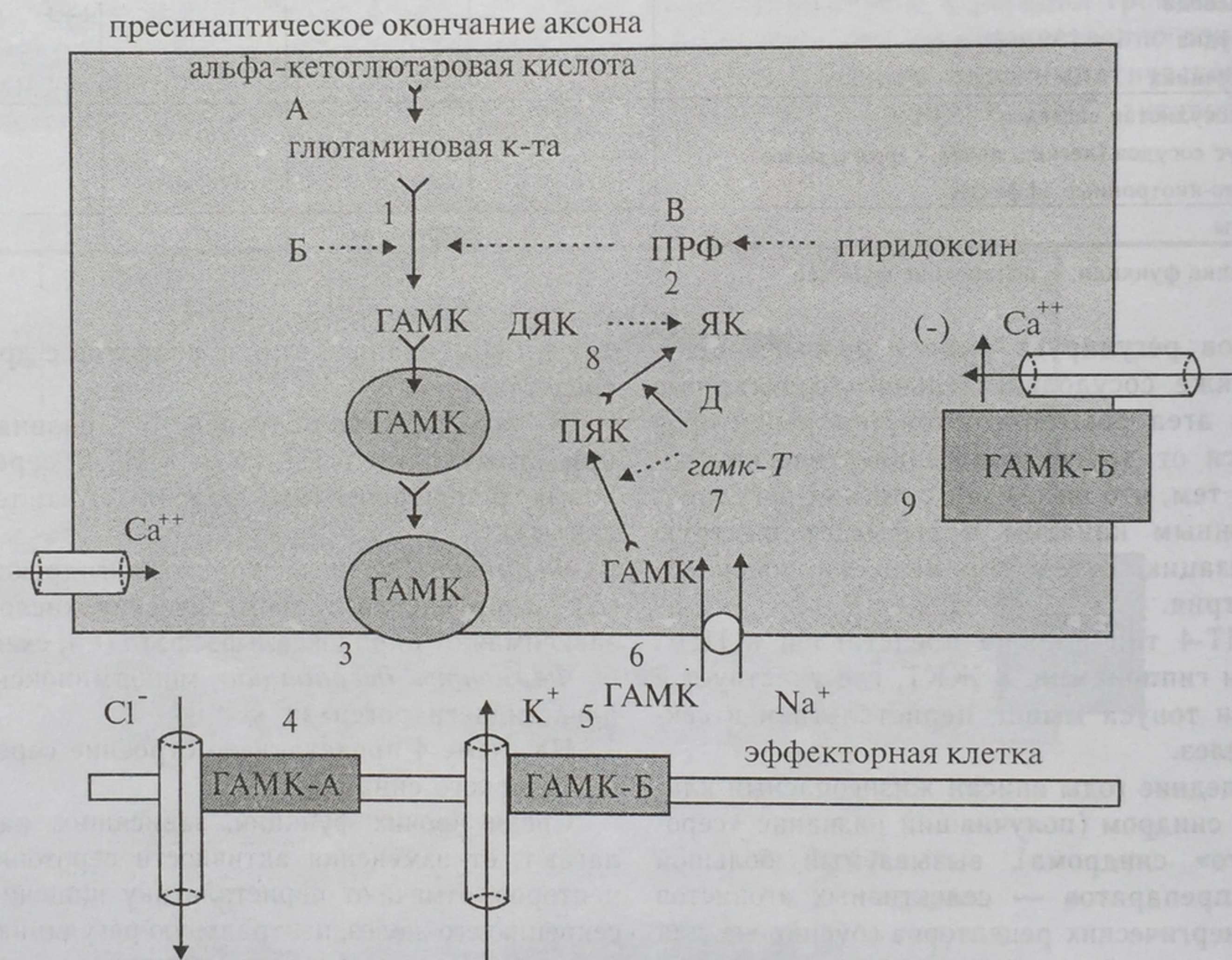


Схема 5. Строение ГАМК-ергического синапса и основные точки приложения действия ядов в нем

Условные обозначения:

ГАМК — гамма-аминомасляная кислота, ГАМК-А, ГАМК-Б — подтипы ГАМК-ергических рецепторов, G — регуляторный белок, гамк-Т — ГАМК-трансаминаза, ПЯК — полуальдегид янтарной кислоты, ПРФ — пиридоксальфосфат, ДЯК — дегидрогеназа янтарной кислоты, ЯК — янтарная кислота

Место действия:

1 — ядов, действующих на декарбоксилазу glutаминовой кислоты и изменяющие концентрацию ГАМК.

2 — ядов, действующих на киназу пиридоксина и изменяющих концентрацию пиридоксальфосфата.

3 — ядов, действующих на выход медиатора в синаптическую щель.

4, 5, 9 — ГАМК-миметиков, ГАМК-блокаторов и ГАМК-сенситизирующих средств.

6 — ядов, изменяющих обратный захват ГАМК.

7 — ядов, блокирующих ГАМК-трансаминазу.

8 — ядов, блокирующих дегидрогеназу янтарной кислоты.

Буквами обозначены ферменты, участвующие в синтезе и деградации ГАМК.

↑ влияние на; ↓ превращение в; ↓ фермент, участвующий в реакции.

Процессы развития постсинаптического тормозного потенциала при активности рецепторов двух подтипов необходимо знать для того, чтобы избежать осложнений при введении (особенно в вену) ГАМК-ергических препаратов (их комбинаций с другими средствами) в условиях острых отравлений веществами, изменяющими метаболизм глутаминовой кислоты, участника образования ГАМК, а также при отравлении ГАМК-тропными веществами.

Ферменты синтеза: трансаминаза альфа-кетоглутаровой кислоты (А), декарбоксилаза глутаминовой кислоты (Б), киназа пиридоксина (В), см. схему 5.

Ферменты деградации: ГАМК-трансаминаза, дегидрогеназа янтарного полуальдегида (Д).

Многочисленность ферментных систем, участвующих в синтезе и деградации ГАМК, а

также мультифункциональное строение ГАМК-рецепторов делает ГАМК-ергическую систему в целом объектом токсического действия многочисленных ядов (этанола, дифенина, судорожных ядов), а также участником патогенеза при развитии абстинентных синдромов (см. II том).

6. Яды, влияющие на глутаматергические системы (препараты, строение, функция).

Подтипы рецепторов: каинатный рецептор AMPA — рецептор (альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол пропионовая кислота), каинат-квисквилатный рецептор, NMDA-рецептор (N-метил-D-аспартат).

Глутаматергические системы являются важнейшими возбуждающими системами ЦНС человека, активность которых резко возрастает при различных критических состояниях (травме,

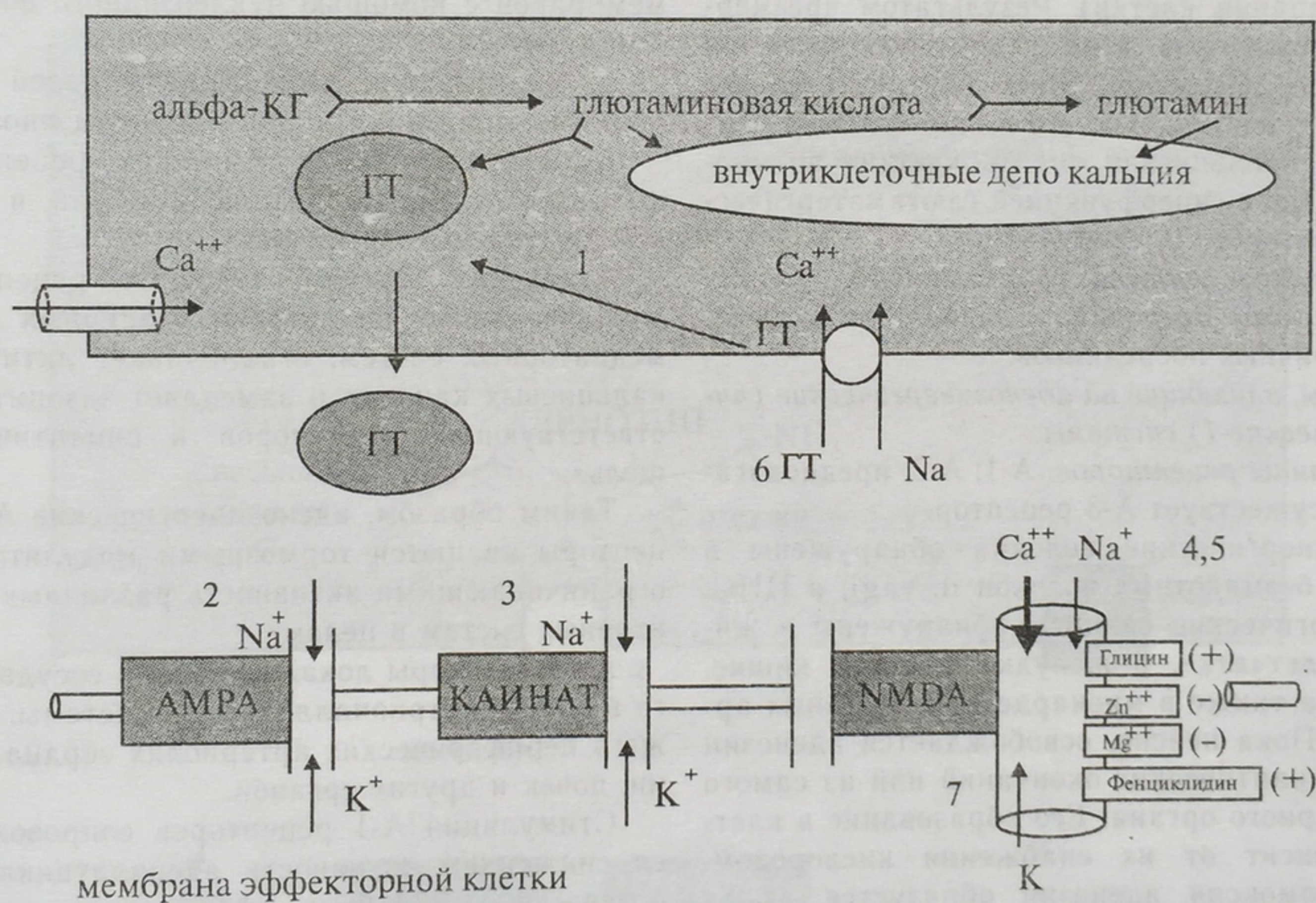


Схема 6. Строение глутаматергического синапса и основные точки приложения действия ядов в нем

Условные обозначения:

Условные обозначения:
 альфа-КГ — альфа-кетоглутаровая к-та, ГТ — глутаминовая к-та; NMDA (N-метил-Д-аспарат), АМРА (альфа-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол пропионовая кислота) и каинат — подтипы глутаматергических рецепторов.

Место действия:

Место действия:
1 — ядов действующих на интрагранулярный захват глутамата.

1 — ядов, действующих на интрагранулярный захват глутамата;
2, 3, 5 — агонистов, антагонистов и глутаматсенсibiliзирующих средств.
4 — ингибиторов синтеза и действия противодействующих активации NMDA рецептора.

4 — препаратов цинка и магния, противодействующих

6 — ядов, нарушающих обратный захват глутамата.

↑ влияние на; ↓ превращение в.

(+) — способствует возбуждению рецептора.

(+) — способствует возбуждению рецептора.
(-) — препятствует возбуждению рецептора.

Классификация глутаматергических ядов

Глутаматергические средства	Ингибиторы глутаматергических систем
<i>Предшественники синтеза глутамата:</i> аспарагиновая и глутаминовая кислоты, иботеновая кислота	<i>Блокаторы выхода глутамата в синаптическую щель:</i> ламотригин
<i>Усиливающие выход глутамата:</i> кокаин	<i>Прямые блокаторы NMDA рецепторов:</i> диэтилпиридин, фенциклидин, МК-801
<i>Блокаторы обратного захвата глутамата:</i> домоевая кислота	<i>Непрямые антагонисты NMDA рецепторов:</i> ионы магния, цинка
<i>Увеличивают эффект агонистов:</i> глицин, циклосерин (глициномиметик), миласемид (предшественник глицина)	<i>Блокаторы интрагранулярного захвата глутамата в пресинаптической терминали:</i> бромокриптин

ишемии, гипогликемических состояниях, абстинентных синдромах, развитии судорог и эпилептического статуса, а также при реоксигенации).

Последние исследования в этой области позволяют заключить, что глутаматные рецепторы (преимущественно NMDA типа) являются основными регуляторами апоптоза (естественного умирания клетки). Результатом чрезмерного возбуждения этих рецепторов является массивное высвобождение внутриклеточного кальция и поступление его в клетку извне. Выражение «кальциевая смерть клетки» во многом связано с гиперфункцией глутаматергических рецепторов.

Ферменты синтеза: трансаминазы

Ферменты деградации: зависят от включения вторичных посредников.

7. Яды, влияющие на аденозинергические (пуринергические-1) системы.

Подтипы рецепторов: А-1; А-2; предполагают, что существует А-3 рецептор.

Пуринергические волокна обнаружены в составе безмякотных волокон п. vagi, в ЦНС. Пуринергические синапсы обнаружены в жировой клетчатке, в желудке, толстой кишке, почках, а также в миокарде и коронарных артериях. Пока неясно, освобождается аденозин из пресинаптических окончаний или из самого эффекторного органа. Его образование в клетках зависит от их снабжения кислородом. При нормоксии аденозин образуется из S-аденозилгомоцистеина, под влиянием фермента гидролазы отщепляется гомоцистеин (см схему 7). Глюкагон, катехоламины, АКТГ усиливают этот процесс, инсулин замедляет образование аденозина. При гипоксии аденозин образуется из АМФ путем дефосфорилирова-

ния, под влиянием нуклеозидаз мембран, лизосом, митохондрий.

Инактивация аденозина происходит путем:

— захвата его эритроцитами, где из него, под влиянием аденозинкиназы образуется АМФ;

— обратного захвата пресинаптической мембраной с помощью нуклеозидного носителя (см. схему 7);

— инактивации аденозиндеаминой (эритроцитов, кишечника) с образованием инозина.

Активация постсинаптических рецепторов, вызывает гиперполяризацию мембран, в основном за счет выхода калия.

Активация пресинаптических рецепторов, локализованных на аксонах различных нейромедиаторных систем, ограничивает активность кальциевых каналов и замедляет экзоцитоз соответствующих медиаторов в синаптическую щель.

Таким образом, аденозинергические А-1 рецепторы являются тормозными модуляторами, ограничивающими активность различных медиаторных систем в целом.

А-2 рецепторы локализованы в сосудах мозга в области стриопаллидарной системы, а также в периферических артериолах сердца, печени, почек и других органов.

Стимуляция А-1 рецепторов сопровождается снижением активности аденилатциклазы и содержания цАМФ в эффекторных органах, стимуляция А-2 рецепторов сопровождается увеличением активности аденилатциклазы и содержания цАМФ в эффекторных органах. Считают, что А-1 рецепторы, ГАМК-А рецепторы и М-ХР связаны с единым ингибиторным G-белком, тем самым имеют сходство в проявле-

Классификация аденозинергических ядов

Агонисты аденозина	Блокаторы аденозиновых рецепторов
<i>Блокаторы обратного захвата аденозина:</i> дипиридамо, бензодиазепины, папаверин, флюмазенил, карбамазепин (малые дозы)	<i>А-1 блокаторы:</i> теofilлин, теобромин, кофеин, карбамазепин (большие дозы)
<i>прямые аденозиномиметики:</i> рибоксин	

нии своего действия и, соответственно, в клинической картине отравления препаратами-агонистами.

Периферические эффекты аденозина проявляются:

— расширением коронарных сосудов (преимущественно за счет активации А-2 рецепторов), при этом субэндокардиальные сосуды могут суживаться.

— брадикардией, за счет снижения скорости проведения импульса в синусовом узле и АВ соединении (преимущественно активация А-1 рецептора).

— устранением стимуляции аденилатциклазы, вызванной действием бета-адреномиметиков (на базальную активность фермента аденозин не влияет).

— усилением захвата глюкозы миокардиоцитами и увеличением содержания гликогена в них (подобно действию инсулина).

— сужением афферентных сосудов почек и ограничением скорости клубочковой фильтрации (А-1 и А-2 рецепторы; антагонист аденозина теofilлин увеличивает диурез).

В ЦНС:

— увеличение активности пресинаптических А-1 рецепторов (не связанных с аденилатциклазой) сопровождается угнетением освобождения аспартата и глутамата. На освобождение других медиаторов (АцХ, НА, ДА, ГАМК, 5-НТ) аденозин влияет двухфазно, в зависимости от типа рецептора. Активация А-1 рецептора сопровождается повышением судорожного порога и развитием седативного действия (антагонисты аденозина — ксантины — возбуждают ЦНС и являются судорожными ядами).

8. Яды, влияющие на гистаминергические системы (препараты, строение, функция).

Подтипы рецепторов: Н-1, Н-2 и Н-3 (H-histamine).

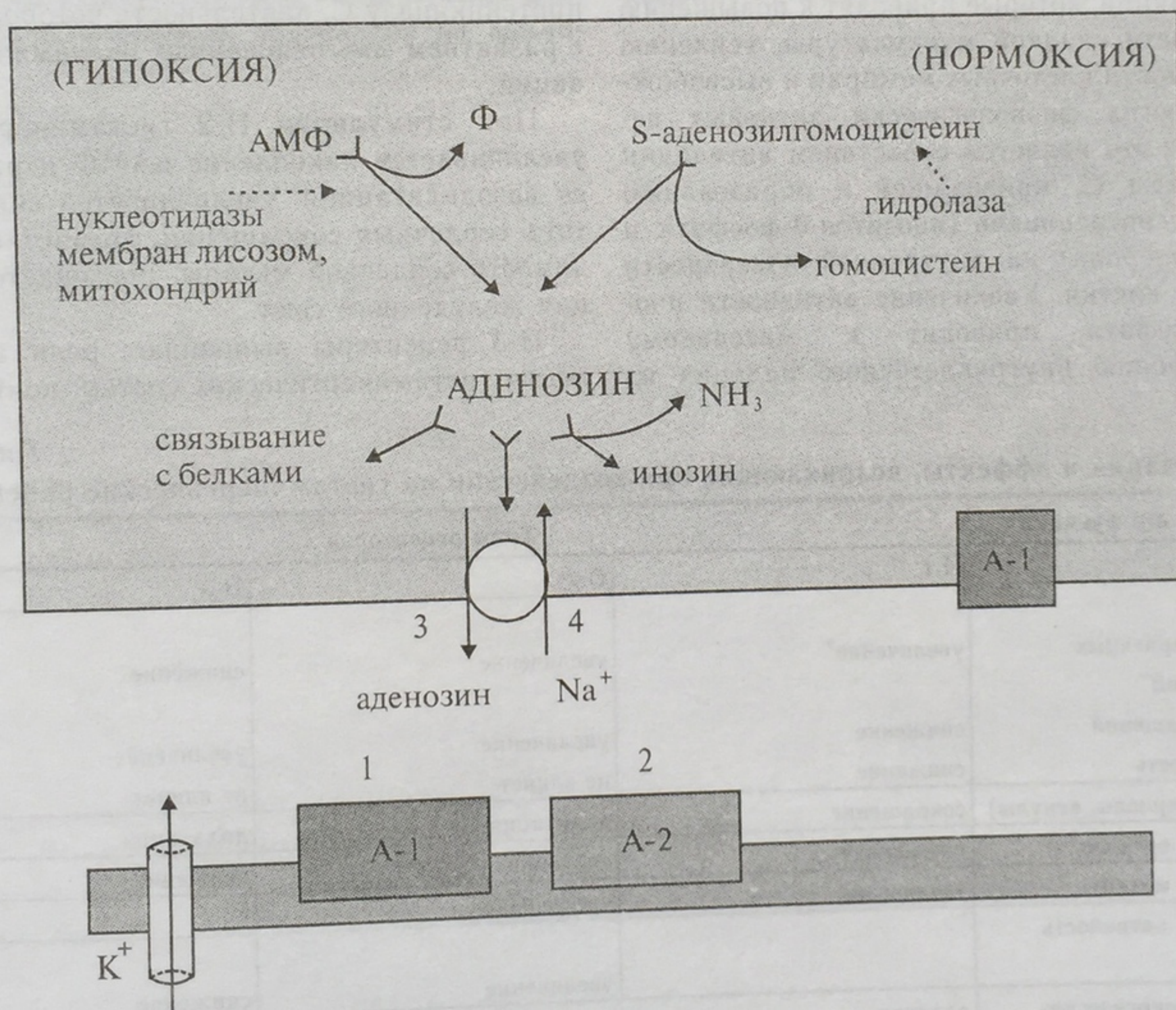


Схема 7. Строение аденозинового синапса и основные точки приложения действия ядов в нем

Условные обозначения:

А-1, А-2 — аденозиновые рецепторы, Ф — фосфат.

Место действия:

1, 2 — ядов, аденозинмиметического и аденозинблокирующего действия.

3 — ядов, вмешивающихся в процесс выхода аденозина в синаптическую щель.

4 — ядов, вмешивающихся в процесс обратного захвата аденозина пресинаптической мембраной.

↑ влияние на; ↓ превращение в; ↓ фермент, участвующий в реакции;

Классификация гистаминотропных ядов

<p><i>Гистаминомиметики</i> <i>Гистаминомиметики и препараты, способствующие высвобождению гистамина:</i> гистамин, метилгистамин, d-тубокурарин, резерпин, этанол, протеолитические ферменты (химотрипсин), дионин, морфин, никотиновая кислота</p>	<p>Гистаминоблокаторы Н-1 блокаторы фенотиазины (пипольфен), алкиламины (триметон), этаноламины (димедрол, супрастин, эбастин), этилендиамины (пириламид, гистадил), пиперидины (гисманал, кларитин, ливостин, селдан, клемастин) Некоторые блокаторы Н-1 рецепторов кроме того увеличивают гистаминопексию (супрастин), активируют гистаминазу (фенкарол, пиритол), тормозят освобождение гистамина (тавегил) Н-2 гистаминоблокаторы: циметидин, ранитидин, фамотидин, низатидин, золентидин* Н-3 гистаминоблокаторы: клобенпропид, тиоперамид</p>
--	--

* — высоколипофильный блокатор Н-2 рецепторов

Все гистаминергические рецепторы связаны с G-белками. При стимуляции Н-1 рецепторов развивается последовательный каскад биохимических реакций, которые приводят к повышению сократимости гладкой мускулатуры, усилению проницаемости клеточных мембран и высвобождению многих физиологически активных веществ. Все это является следствием активации фосфолипазы С, приводящей к образованию вторичных посредников (инозитол-3-фосфата и диацилглицерола) на внутренней поверхности мембраны клетки. Увеличение активности инозитол-3-фосфата приводит к массивному высвобождению внутриклеточного кальция из

эндоплазматического ретикулума и активации белка кальмодулина. Диацилглицерол совместно с освобожденным кальцием активирует протеинкиназу С, деятельность которой связана с развитием многочисленных биохимических реакций.

При стимуляции Н-2 гистаминорецептора увеличивается накопление цАМФ и развивается вазодилатация, увеличивается сила и частота сердечных сокращений, возрастает возбудимость сердечной мышцы, повышается секреция желудочного сока.

Н-3 рецепторы выполняют роль ауторегуляции гистаминергических систем, контролируя

Таблица 16

Локализация и эффекты, возникающие при воздействии на гистаминергические рецепторы

Орган и его функция	Типы рецепторов		
	Н-1	Н-2	Н-3
Сердце частота сердечных сокращений сила сокращений проводимость	увеличение*	увеличение	снижение
	снижение	увеличение	увеличение
	снижение	не влияет	не влияет
Сосуды (артериолы, вены)	сокращение	дилатация	дилатация
Тонус полых органов	повышение	снижение	снижение
Сокращение матки	увеличение	увеличение	?
Секреторная активность желудка		увеличение	снижение
Участие в аллергических реакциях	реакции немедленного типа	?	?
Влияние на гормональный статус	увеличение секреции вазопрессина гонадотропинов	снижение секреции пролактина	?
ЦНС	участие в регуляции эмоционально-волевой активности		

* — за счет снижения АД

синтез и высвобождение гистамина-медиатора. В табл. 16 представлена локализация и эффекты, возникающие при изменении активности гистаминовых рецепторов.

В заключение следует отметить, что мембрана нейрона может содержать более тысячи рецепторов одновременно, причем эти рецепторы могут быть функционально активными, «дремлющими» или «молчащими».

Из представленного материала следует, что яды могут взаимодействовать со многими компонентами рецепторных систем, или с несколькими системами одновременно, тем самым вызывая соответствующие изменения в клетках эффекторных органов.

Более того, изменение функциональной активности одной системы может приводить к реципрокному угнетению деятельности другой, «работающей» противоположно первой.

Поэтому фармакотерапия отравлений должна быть комплексной, основанной на внима-

Ферменты синтеза: гистидиндекарбоксилаза.

Ферменты деградации: гистамин-N-метилтрансфераза, диаминооксидаза.

тельной и частой оценке нарушений деятельности эффекторных органов при развитии отравления.

Зная групповую принадлежность токсического вещества, можно прогнозировать осложнения, которые оно способно вызывать. Система прогноза построена на анализе действия яда на соответствующие рецепторы; и наоборот, при оценке изменений ФУС, возникших в ответ на действие токсического вещества, можно определить его групповую принадлежность, путем проведения тщательной оценки этих изменений, т. е. анализируя клинические симптомы отравления.

Этим вопросам будут посвящены следующие разделы книги.

Глава 4.

Клиническая оценка действия ядов на медиаторные системы.

Воздействие яда на автономную нервную систему является основой токсикологической пропедевтики при острых отравлениях лекарственными и некоторыми промышленными средствами. Для клинической токсикологии большое значение имеет практическая оценка проявления активации или угнетения медиаторной системы, позволяющая определить групповую принадлежность яда или вызываемый им основной «медиаторный» синдром. Большинство лекарственных соединений и промышленных ядов одновременно взаимодействуют с различными частями рецептора или с несколькими медиаторными системами одновременно. Возникающие при этом эффекты могут быть вызваны либо избыточной стимуляцией одной из частей вегетативной иннервации, либо блокадой противоположно работающей системы организма. Несомненно, что прямая стимуляция всегда более мощна, по сравнению с окольным путем (например через блокаду противоположно работающей медиаторной системы). Этот принцип «прямого» и «непрямого» относится практически ко всем медиаторным структурам организма человека, с которыми может взаимодействовать чуждое организму соединение — ксенобиотик. Более того, представление о преимущественной токсичности ядов и лекарств дает возможность выбирать оптимальный путь корригирующей (а иногда и основной) терапии интоксикации конкурентными и неконкурентными антагонистами, особенно на догоспитальном этапе.

Как уже сказано (см. главу 3), регуляция автономных функций в основном опосредуется холинергическими и адренергическими системами, эффекты которых часто противоположны друг другу, поэтому периферические воздействия, вызываемые синаптотропным ядом, будут проявляться изменением функций организма в виде неспецифических вегетативных синдромов, основными составляющими которых является характеристика пульса, АД, диаметр зрачков, состояние кожного покрова и слизистых оболочек, активность перистальтики кишечника. Так например клинические признаки отравления антихолинергическими ядами будут сходными с таковыми при действии адренергических ядов,

и наоборот, а проявления токсического действия холинергических препаратов будут аналогичными некоторым эффектам адреноблокаторов. Более того, вегетативная иннервация тканей происходит не только за счет холинергических и адренергических влияний. В ее осуществлении участвуют и другие рецепторные системы, сведения о которых мы представили в главе 3. Поэтому между эффектами многих лекарственных препаратов, представителей различных фармакологических групп, имеются сходные черты, оцениваемые по изменению функций того или иного органа.

В регуляции деятельности периферических функций организма роль «холинергического» и «антихолинергического» синдромов известна в наибольшей степени. Остальные «медиаторные» синдромы можно условно подразделить на:

Синдромы, обусловленные изменениями функций адренергической системы:

1. «Альфа-адренергический»;
2. «Бета-адренергический»;
3. «Альфа-бета-адренергический»;
4. «Симпатолитический».

Синдромы, обусловленные изменениями функций холинергической системы:

5. «Н-холинергический»;
6. «М-холинергический»;
7. «Н, М-холинергический»;
8. «Антихолинергический».

Анализ клинической картины «медиаторного» синдрома желательно провести перед этапом стабилизации состояния ребенка, чтобы исключить возможное влияние начатой терапии. Составляющие синдром неспецифические симптомы определяют при первичном физикальном осмотре больного, после чего приступают к мероприятиям, направленным на стабилизацию физиологических функций организма. Следует отметить, что в практической работе не всегда удается четко классифицировать «медиаторный» синдром соответственно выше приведенному «жесткому» подразделению, так как в настоящее время отравления у детей нередко развиваются от приема смеси лекарств, часто с противоположными механизмами действия в отношении автономной нервной системы.

Таблица 17

Распределение автономных синдромов по изменению частоты сердечных сокращений
(хронопозитивные и хрононегативные синдромы)

Показатель Синдром	пульс	артериальное давление	зрачок	влажность кожи, слизистых оболочек	перистальтика кишечника
<i>хронопозитивные синдромы</i>					
антихолинергический (димедрол, циклодол, атропин и др.)	↑	↑↑	↑↑	↓↓	↓↓
«адренергический» (эфедрин, кокаин, амфетамины, мелипрамин, эуфиллин, иМАО, амитриптилин* и др.)	↑↑	↑↑↑	↑↑↑	↑—	↓—
«α-адренолитический» (аминазин, пахикарпин, амитриптилин** и др.)	↑↑	↓↓	↑↑	↑↓	↓↓
<i>хрононегативные синдромы</i>					
«холинергический» (холиномиметики, сердечные гликозиды, барбитураты, героин*, резерпин* и др.)	↓	↓	↓↓↓	↑↑	↑↑
«β-адреноблокирующий» (бета-блокаторы, хинидин, хинин, делагил и др.)	↓↓	↓	—	↑	↑—
«симпатолитический» (резерпин, октадин, клофелин, верапамил, кордарон, героин** и др.)	↓↓↓	↓↓↓	↓	↓	↓—

↑ — увеличение/расширение; ↓ — снижение/сужение; „—“ эффект не выражен, либо не предсказуем.

* при короткой экспозиции (4—12 ч); ** при длительной экспозиции (более суток)

Сочетаемость симптомов в «медиаторном» синдроме также зависит от времени экспозиции яда и его токсичности.

Главным ориентиром в дифференциальной диагностике «медиаторного» синдрома является изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС), в зависимости от которой выделяют две принципиальных группы токсикантов, вызывающие хронопозитивные и хрононегативные синдромы (табл. 17):

хрононегативные яды — яды, действие которых сопровождается снижением ЧСС. Помимо брадикардии, среди других неспецифических симптомов при отравлении ими отмечают артериальную гипотензию, развитие миоза, гипергидроза и активацию перистальтики кишечника;

хронопозитивные яды — яды, действие которых сопровождается увеличением ЧСС. Помимо тахикардии, среди других неспецифических симптомов при отравлении ими отмечают артериальную гипер(нормо)тензию, мидриаз, сухость кожи и слизистых оболочек, признаки пареза кишечника.

Между хронопозитивными и хрононегативными ядами существуют четкие различия, которые можно выявить даже при аускультации сердца (Афонин Н. В., 1993, личное сообщение), см. табл. 18.

Разделение ядов по их влиянию на ЧСС имеет важное диагностическое значение еще и потому, что во многих случаях острых отравлений возникающие при них осложнения (и летальные исходы) развиваются вследствие различных нарушений ритма сердца.

Следует отметить, что среди хронопозитивных ядов наибольшей аритмогенностью характеризуются отравления амитриптилином, при которых выявляют смешанные формы образования и проведения импульса. Среди хрононегативных ядов наибольшую вероятность аритмий отмечают при отравлениях дигоксинном, резерпином, героином, верапамиллом. При интоксикации этими препаратами регистрируют проксимальные блокады I—II степеней, а также замещающие ритмы (Афонин Н. В., 1993; устное сообщение).

Таблица 18

Аускультативная диагностика при отравлениях хронопозитивными и хрононегативными ядами
(Афонин Н.В., 1993)

Автономный синдром	Изменения 1-го тона	Изменения 2-го тона
<i>хронопозитивные синдромы</i>		
«антихолинергический»	усилен на верхушке определяется 3-ий тон в точке Боткина	усилен на аорте
«адренергический»	громкий на верхушке определяется 3-ий тон на аорте, систолический шум на верхушке сердца, легочном стволе, экстрасистолия	громкий на аорте и легочном стволе
«альфа-адренолитический»	раздвоен, усилен на верхушке	раздвоен, усилен на аорте
<i>хрононегативные синдромы</i>		
«холинергический»	глухой	глухой
«бета-адренолитический»	глухой, раздвоен	акцент на аорте
«симпатолитический»	ослаблен	ослаблен

Анализ системной гемодинамики позволяет установить её типичные параметры для острых отравлений хронопозитивными и хрононегативными ядами в виде изменений общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) и ударного объема (УО), которые отражают кинетику токсического действия (течения отравления) и могут служить ориентирами в постановке дифференциального диагноза внутри каждой из групп.

Чем больше адренергическая стимуляция при действии антихолинергических ядов, тем больше снижается УО (Афанасьев В. В. 1994), и тем больше осложнений встречается в токсикогенной фазе отравления. Такие же данные получены при отравлении кокаином и амфетаминами, которые резко увеличивают ОПСС и создают условия для крайне непроизводительной работы сердца. Клиническим проявлением такого токсического действия является артериальная гипертензия, а субъективной жалобой большинства больных — боль за грудиной.

Аминазин, финлепсин, пахикарпин, несмотря на то что они представляют различные фарма-

кологические группы, при остром отравлении вызывают развитие «альфа-адреноблокирующего» синдрома (тахикардия + гипотензия), специфической особенностью которого является выраженное снижение ОПСС, на 51%, 25% и 35%, соответственно (Афанасьев В. В., 1994). При длительном времени экспозиции, когда больные поступают через сутки после приема яда, «альфа-блокирующий» синдром также характерен для отравления амитриптилином, и по сути дела является одним из показателей экзотоксического шока.

При отравлении хрононегативными средствами состояние гемодинамики характеризуется гипокинетическим типом кровообращения, причем, в зависимости от пути поступления яда и его токсических свойств может развиваться мгновенная декомпенсация, приводящая к летальному исходу, например при отравлении ФОС (Бидерман Ф.М. 1991). Характерным признаком действия тотальных бета-адреноблокаторов является первоначальное увеличение ОПС при глубоком угнетении сократительной способности миокарда

Лекарства и яды, отравления которыми изменяют диаметр зрачка.

Миоз	Мидриаз
<p><i>Вещества, повышающие активность холинергической системы:</i></p> <p>М-холиномиметики (мускарин, пилокарпин), антихолинэстеразные с М-холинопотенцирующим действием (аминостигмин, фосфорорганические соединения и др.); опиаты, резерпин, сердечные гликозиды, барбитураты и т. д.</p> <p><i>Вещества, понижающие активность адренергической системы:</i></p> <p>клофелин и его гомологи (гуанфацин, лофексидил), депримирующие средства</p> <p><i>Промышленные агенты:</i> инсектициды — карбаматы</p>	<p><i>Вещества, повышающие активность адренергической системы:</i></p> <p>непрямые адреномиметики (амфетамины, эфедрон, кокаин); предшественники катехоламинов (Л-допа, дофамин), ингибиторы ферментов, инактивирующих катехоламины (ингибиторы MAO); LSD</p> <p><i>Вещества, понижающие активность холинергической системы:</i></p> <p>атропин и его гомологи, антигистаминные средства, трициклические антидепрессанты</p>

Таблица 19

Действие ядов на желудочно-кишечный тракт

Симптом или синдром	Токсиканты
Болевой синдром:	
боли в подложечной области	салицилаты, препараты железа, органической ртути, мышьяка, грибы, алкалоиды растений (соланин), кислоты, щелочи
боли вследствие усиления моторики кишечника	холинотропные яды (ФОС, мускарин, опиаты, и др.)
боли за грудиной (в том числе рефлексорные боли)	коррозивные яды, кокаин
боли из-за отека губ, языка и т.д.	антихолинэстеразные средства, коррозионные яды
боли, обусловленные изъязвлением красной каймы губ, слизистой оболочки рта	при раннем появлении — ожог коррозионными ядами; при появлении в соматогенной фазе или в отдаленный период времени: отравления фторурацилом, метотрексатом, рубомицином, нейролептиками, кокаином
Слюноотделение	«холинергические» яды, никотин, фенциклидин
Сухость слизистых	антихолинэргические, антигистаминные вещества, клофелин
Дисфагия	кислоты, щелочи, йод (из-за ожога, отека); стрихнин, таллий, нейролептики (из-за нарушения работы мышц)
Снижение моторики (запор)	антихолинэргические средства, опиаты, седативно-гипнотические средства, ганглиоблокаторы
Рвота	опиаты, никотин, сердечные гликозиды, теофиллин (влияние на ЦНС); салицилаты, уксусная и др. кислоты, щелочи, растворители, детергенты, колхицин, металлы (таллий), соли металлов (ртути, таллия, цинка, меди), мышьяк, пищевые токсикоинфекции (местное раздражение слизистых оболочек)
Понос	холинергические средства, адреноблокаторы, фторурацил, слабительные, колхицин, соланин, грибы, тяжелые металлы, дихлорэтан, коррозионные яды

Таблица 20

Соединения, отравление которыми сопровождается гипертермией.

Препараты	Причина гипертермии
амфетамины, кокаин, эфедрон	снижение теплоотдачи за счет вазоконстрикции
антигистаминные препараты, препараты группы атропина, ТЦА, фенотиазины	за счет нарушения секреции потовых желез
антипсихотические нейролептики	нарушение работы таламических центров терморегуляции
этанол, соли лития, наркотические анальгетики	психомоторное возбуждение, увеличение теплопродукции
динитрофенол, салицилаты	разобщение окисления и фосфорилирования, выработка энергии, переходящей в тепло
кофеин, изониазид, стрихнин, камфора, литий, иМАО	за счет развития судорог
пенициллин, ампициллин, клоксациллин, цефалотин, линкомицин, изониазид, фурадонин	высвобождение пирогенов из клеток микробных тел, при их гибели (реакция Яриша — Герсгеймера).
блеомицин, даунорубин, 6-меркаптопурин, хлорбутин, L-аспаргиназа, гидроксимочевина	высвобождение пирогенов из клеток опухоли при их гибели
алкогольный абстинентный синдром, отравление парами металлов, «серотониновый» синдром	причина не известна

(Афонин Н. В., 1986). Отравления кардиодепрессантами — кордароном, верапамилем, клофелином, героином и хинидином в поздней фазе действия вызывают выраженные нарушения показателей системной гемодинамики, главным образом за счет снижения УО.

Таким образом, основными составляющими «медиаторного» синдрома являются клинические признаки, характеризующие состояние центральной гемодинамики. По ним в первую

очередь определяют характер синдрома, его тяжесть, показания к терапии на этапе стабилизации состояния ребенка, а их динамика отражает эффективность лечения. Однако для окончательного распознавания типа автономного синдрома необходимо оценить воздействие синапсотропного яда на изменение активности других органов, получающих иннервацию вегетативной нервной системы. С этих позиций, ценным дополнением к «портрету» автономного

синдрома при отравлениях лекарственными препаратами (и некоторыми промышленными ядами) является функциональное состояние органов и систем, получающих как парасимпатическую (холинергическую), так и симпатическую (адренергическую) иннервацию. Наиболее наглядно изменение баланса между этими отделами вегетативной нервной системы отражают состояние зрачков (их диаметр), кожи и слизистых оболочек (их влажность и окраска), а также перистальтика кишечника (ее усиление или замедление). Косвенным признаком гиперактивности адренореактивной системы является гипертермия.

Вещества, изменяющие диаметр зрачка (миоз, мидриаз), состояние аккомодации и внутриглазное давление представлены выше.

При отравлении синаптотропными средствами происходит изменение моторики кишечника, тонуса гладких мышц кишечной стенки, сфинктеров, характера секреции пищеварительных желез, изменяется всасывание веществ в кишечнике и состав его бактериальной флоры. Влияние ядов на тонус гладких мышц может быть настолько выраженным, что при отравлении «холинергическими» препаратами описаны разрывы пищевода (Дюкс М, 1984). Более того, усиление двигательной активности желудка и кишок может сопровождаться развитием болевого синдрома, диареей и приводить к нарушениям водно-электролитного баланса. С другой стороны, ослабление моторики, особенно при одновременном увеличении тонуса сфинктеров, создает условия для формирования депо яда в кишечнике и дисбактериоза.

В табл. 19 представлено действие на ЖКТ некоторых токсикантов.

Гипертермия — необязательный, но достаточно частый симптом «медиаторного» синдрома в детском возрасте. К его возникновению предрасполагают более лабильная терморегуляция и физиологическая симпатикотония, ограничивающая потери тепла. Оценивать гипертермию следует по температуре «ядра» организма ребенка (ректальной или оральной), которая обычно на 1—2°C больше, чем температура кожи. В таблице 20 приведены яды, увеличивающие температуру тела, и возможный механизм гипертермии.

В отличие от взрослых, у детей гипертермия сопровождается синдромом гипердинамии кровообращения. При острых отравлениях очень редко ей предшествуют ригидность затылочных

мышц (менингизм), выраженный метаболический ацидоз, кома.

Редким, но прогностически крайне неблагоприятным вариантом гипертермии является злокачественный нейролептический синдром (ЗНС), который в настоящее время рассматривают, как вариант острого дефицита допамина. Он возникает либо на фоне отравлений антихолинергическими препаратами, стрихнином, либо осложняет терапию нейролептиками или синдром отмены агонистов допамина. Клинически ЗНС проявляется злокачественной гипертермией с $t > 40^\circ\text{C}$, мышечной ригидностью, симпатотоническим кризом, экстрапирамидной симптоматикой, расстройством сознания. ЗНС опасен не только сам по себе, но и своими осложнениями (рабдомиолизом, гипертонической дегидратацией, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС), острой почечной недостаточностью (ОПН) и очаговыми некрозами ЦНС).

Следует учитывать, что гипертермия, увеличивая перспирацию, может приводить к внутриклеточной дегидратации, которая также поддерживает лихорадку. Поэтому обязательно следует обеспечить нормогидратацию больного за счет внутривенного введения растворов, образующих свободную воду. При лихорадке на фоне острых отравлений жаропонижающие средства, как правило, мало эффективны. В лечении ЗНС дополнительной важной задачей является ликвидация мышечной ригидности и дефицита допамина. Больному назначают дантролен (в/в 1 мг/кг каждые 3 мин, в общей дозе — 10 мг/кг), бензодиазепины, агонист допамина бромокриптин (5 мг через рот 3 раза в день), нифедипин. При отсутствии эффекта — миорелаксанты конкурентного типа (панкуроний), интубация трахеи и ИВЛ.

Таким образом развитию системных проявлений интоксикации предшествуют молекулярные и клеточные механизмы повреждающего действия токсиканта, среди которых одним из наиболее важных в диагностическом плане является медиаторное действие яда. Определение автономного (медиаторного) синдрома и оценка его симптомов является первой задачей в характеристике резорбтивного действия яда. Распределение препаратов по характеру медиаторных нарушений определяет динамику течения отравления, позволяет очертить группу токсикантов и ускорить целенаправленное проведение химико-токсикологической диагностики, а также выбрать неотложную фармакотерапию антагонистами.

Глава 5.

Оценка специфических клинико-лабораторных симптомов воздействия яда

Многие лекарства и промышленные агенты после резорбции и распределения при острых отравлениях у детей проявляют свое токсическое действие нарушениями слуха и зрения, восприятия запаха и вкуса, изменением кожи ребенка, определенной окраской мочи и рвотных масс. Эти и ряд других симптомов нередко могут отражать преимущественное действие не столько какой-то фармакологической группы токсикантов, сколько конкретного яда, поэтому их относят к категории «специфических». Хотя некоторые из них появляются не с первого часа отравления и нередко их можно определить только у больных с сохранен-

ным сознанием, но они дополнительно помогают идентифицировать яд.

Одним из первых симптомов, который может обратить на себя внимание уже при начальном физикальном осмотре ребенка, является необычный цвет рвотных масс. Характеристика возможных вариантов их окраски приведена в табл. 21.

Одним из наиболее рано выявляемых и достаточно «специфичных» признаков, характеризующих яд, является запах, исходящий от ребенка с острым отравлением. В прежние годы этому придавали очень большое значение

Таблица 21

Окраска рвотных масс при острых отравлениях.

Цвет рвотных масс	Яд
Фиолетовый	Калия перманганат, соли кобальта
Голубой	Соли меди
Желтый	Пикриновая кислота, азотная кислота, адренотропные средства, НПВС, сердечные гликозиды
Ярко-красный	Азотная кислота
Черный, «кофейная гуща»	Ксантины, препараты железа
Коричневый	Хлористоводородная кислота

Таблица 22

Запахи некоторых токсических соединений, исходящие от больного, и запахи при некоторых патологических состояниях.

Вещество	Запах
цианиды	горького миндаля
сероводород, меркаптаны, тетурам	тухлых яиц
цикута	моркови
никотин	табака
фенол, креозот	дезинфектантов
фосфор, теллур, селен, таллий, мышьяк	чеснока
марихуана, опий	горелой травы
этанол	«алкогольный» запах
пиперидин	рыбы
скипидар (в моче)	фиалок
хлороформ, трихлорэтилен, хлористый метил, изопропанол, амилнитрит	запах ацетона (сладкий, фруктовый)
Патологические состояния	
уремия	аммиачный
диабет, кетоацидоз	фруктовый

(Кравков Н. И., 1913; Sahli Н. 1911), так как многие токсические вещества обладают характерным запахом, либо он возникает под влиянием токсинов, обусловивших развитие патологических состояний, сопровождающихся специфическим нарушением обмена веществ. Приводим таблицу запахов некоторых хи-

мических соединений, составленную по аналогии с запахами общеизвестных продуктов (табл. 22).

Повреждение органов чувств — наиболее частый компонент токсикосиндромов.

Отравления некоторыми ядами изменяет чувствительность обонятельного анализатора.

Некоторые состояния и соединения, приводящие к нарушению обоняния

Снижение порога обоняния (гипосмия)	Извращение (дизосмия, восприятие запаха при отсутствии раздражителя) обоняния
<i>Отравления</i>	<i>Отравления</i>
каплями с аминогликозидными антибиотиками, кадмием, акрилатами, формальдегидом, бромистым метилом, двуокисью серы, летучими углеводородами, сероводородом	метронидазолом, местными анестетиками, карбамазепином, дифенином, каптоприлом, диазоксидом, бутдионом, солями золота, метилтиоурацилом, Л-допой, диметилсульфоксидом, инсектицидом, литием, витамином Д.
<i>Патологические состояния</i>	<i>Патологические состояния</i>
гиповитаминоз В ₁₂ , гипопинкемия, диабет, гипотиреоз, цирроз печени, инфекции, аденоиды, синуситы, саркоидоз, опухоль лобных долей мозга, рассеянный склероз, паркинсонизм, и др.	гипотиреоз, болезнь Аддисона-Бирмера, эпилепсия, шизофрения, ринит, синусит и др.

Лекарства и яды, формирующие «металлический привкус» в рту.

Лекарственные препараты	Промышленные яды
аллопуринол, дипиридамол, эналоприл, этамбутол, соли железа, левамизол, литий, метотрексат, метоклопрамид, метронидазол, тетрациклин, тетурам	свинец, медь, мышьяк и его соединения, соли железа, кадмий, органические соединения ртути, йод

Таблица 23

Воспалительные и дистрофические процессы в органе зрения при местном и системном введении лекарственных препаратов.

Патологический процесс	При местном введении	При системном введении
воспаление конъюнктивы и роговицы	антибиотики (пенициллины, левомицетин, стрептомицин), практолол, пилокарпин	пенициллин
пигментация роговицы	длительная терапия адреналином, пилокарпином, дикаином	амиодарон, аминазин, хингамин, препараты меди, золота, ртути, серебра, витамина Д (отложение кальция)
развитие катаракты	глюкокортикоиды, имипрамин	глюкокортикоиды, динитрофенол, тринитротолуол
развитие миопии	средства, вызывающие мидриаз	тетрациклины, ацетазоламид, сульфаниламиды, диуретики (тиазиды, верошпирон)
развитие диплопии	нет данных	хлорохин, карбамазепин, фенциклидин, спирты, хлорпропамид, тяжелые металлы, транквилизаторы, барбитураты
повреждение сетчатки глаза	аминазин, хинин, дефероксамин, препараты наперстянки, этамбутол, винкристин, таллий, CS ₂	
токсическое поражение зрительного нерва	винкристин, аминазин, изониазид, левомицетин, этамбутол, CS ₂ , динитробензол (толуол), свинец, таллий	
изменения глазного дна	СО (ярко-красное), метгемоглобинообразователи (цианотичное), цианиды (венозная гиперемия сетчатки)	
атрофия зрительного нерва	стрептомицин, изониазид, сульфаниламиды, хинин, хлорохин, хлорпропамид, этамбутол, токсические спирты	
нарушение цветоощущения	левомицетин, сердечные гликозиды, верапамил, сульфаниламиды, изониазид	

При приеме некоторых препаратов в терапевтических дозах, а также при отравлении ими больные отмечают изменение вкусовых ощущений, которые воспринимаются как «металлический привкус» во рту.

Прямое повреждающее действие на глаз могут оказывать раздражающие и прижигающие субстанции. Некоторые вещества воздействуют на проведение импульса и изменяют реакцию зрачка на свет. Наконец, существуют препараты, вызывающие воспалительно-дистрофические изменения в органе зрения и слепоту (см. табл. 23).

Изменение слуха, вносит дополнительную черту в постановку диагноза, т. к. некоторые яды способны повреждать слуховой нерв и избирательно снижать остроту слуха, а также вызывать звон в ушах.

Состояние кожи имеет большое значение для оценки действия яда. Ниже представлены токсиканты, действие которых сопровождается развитием алопеции и изменением цвета кожи.

Не следует думать, что поражения крови развиваются в отсроченный период после перенесенного отравления. Осложнения со стороны крови могут возникнуть еще в токсикогенной фазе, наиболее явным из которых является кровотечение. Кровотечения при отравлениях можно зарегистрировать уже через 12 ч после приема яда. Чаше всего они связаны с ДВС-синдромом, который является либо результатом тяжелой гипоксии или метаболического ацидоза, либо следствием внутрисосудистого гемолиза под влиянием аспирина, ингибиторов МАО, дихлорэтана, нафталлина (препарат индуцирует гемолиз при наличии дефицита Г-6-ФД). Помимо угнетения факторов свертывания, которое возникает при передозировке антикоагулянтов или снижения активности VIII фактора (что наблюдают при назначении пенициллина, изониазида, аминазина, дифенина, нитрофуранов, мышьяка), развитие кровотечений также может

быть связано с образованием антитромбоцитарных антител. Этот процесс, в среднем, регистрируется в 1 случае на 100 000 отравлений (Kakaiya R. et al., 1989). Кровотечение из верхних отделов ЖКТ может иметь анатомическую причину (геморрагический гастрит, синдром Мэллори-Вейса, острая язва желудка), которая усугубляется действием яда. Отравления железом, индометацином, НПВС, антикоагулянтами (производными кумарина), антиагрегантами (аспирином, курантилом, ментолом, бериллием, свинцом), а также препаратами, угнетающими обмен фолиевой кислоты (метотрексат), связаны с риском развития кровотечений из ЖКТ, даже при отсутствии в нем морфологических повреждений.

В группе ядов, оказывающих гематотоксическое действие, также выделяют вещества, вызывающие образование патологических форм гемоглобина (сульфо-, цианметгемоглобина). Наиболее часто метгемоглобинемия (MtHb) сопровождается отравлениями анилином, нитритами (в том числе из-за применения удобрений для овощей и бахчевых культур), нитратами, нитрофенолом, бензпиридином и др. Визуально метгемоглобинемия можно обнаружить при ее концентрации более 1,5 г/л (-10% Hb) — у больного появляется серый цианоз; при лабораторном исследовании при метгемоглобинемии > 15% — кровь ребенка становится шоколадного цвета. Субъективные жалобы (головная боль, слабость, ощущение сердцебиений, чувства удушья) возникают при метгемоглобинемии > 20%. Клинические симптомы декомпенсации (угнетение ЦНС) при MtHb > 50%. Концентрация MtHb > 70% не совместима с жизнью (см. II том). Нужно также учитывать возможность отравления ядами, которые воздействуют на гем и нарушают его биосинтез. В формировании последней патологии основное место принадлежит органическим и неорганическим соединениям свинца (см. II том).

Выявление специфических симптомов следует закончить, оценив цвет мочи, который

Лекарственные препараты и яды, которые вызывают потерю слуха или звон в ушах.

Потеря слуха		Звон в ушах
обратимая	необратимая	
эритромицин, хинин, фуросемид, этакриновая к-та, маннитол, салицилаты, СО	аминогликозиды (канамицин, стрептомицин, амикацин и др.); противоопухолевые средства (винкристин, цисплатина и др.); свинец, мышьяк, ртуть, толуол, ксилол, стиролы	салицилаты, антидепрессанты (имипрамин), галоперидол, карбамазепин, аминогликозиды, противоопухолевые средства, β-адреноблокаторы, хинин, хинидин, фуросемид, местные анестетики, оральные контрацептивы, кофеин, эуфиллин, антигистаминные препараты, соли брома

Изменение цвета кожи, развитие алопеции и фотосенсибилизации под влиянием токсических веществ

Алопеция	Изменение пигментации кожи	Фотосенсибилизация
аллопуринол, андрогены, фторурацил, антикоагулянты (непрямые), противоопухолевые средства, антитиреодные средства, β -адреноблокаторы, галогеноводороды, каптоприл, борная к-та, карбамазепин, циметидин, НПВС, вальпроат натрия, соли золота, мышьяк, свинец, селен, таллий, ртуть, гексахлорбензол	темно-голубой оттенок: резорцин, тетрациклин, шавелевая к-та; серо-голубой оттенок: амиодарон, фенотиазины, хинин, ртуть, осмий, серебро, соли висмута; бронзовый оттенок: мышьяк; коричневый оттенок: фторурацил, имипрамин, метилдофа, леводопа, фенацетин, нитриты, нитраты, хром, диоксин; зеленоватый оттенок: соединения меди; красный оттенок: борная к-та, рифампицин, ртуть; желтый оттенок: каротин, нитразепам, тринитротолуол, азотная к-та и ее соли	амиодарон, каптоприл, фенотиазины, напроксен и др. НПВС, винбластин, тетрациклины, фуросемид, ТЦА, варфарин, антигистаминные препараты, дилтиазем, гризеофульвин, хинин, хинидин, тиазидные диуретики, смолы (креозот), препараты золота и серебра, масла (грушевое, лавандовое, и др.), соединения аминокислотной к-ты.

Таблица 24

Необычная окраска мочи при острых отравлениях.

Окраска мочи	Яд
Голубая	Метиленовый синий, триамтерен, амитриптилин (зелено-голубой)
От коричневой до черной	Анилин, нафталин, нитрофураны, фенолы, резорцин, тимол, метокарбамол, метронидазол, альдомет
От красной до красно-бурой	Амидопирин, дифенин, гемолизирующие яды, фенолы, фенолфталеин, ураты
От желтой до зеленой	Рибофлавин, комплекс других витаминов группы В
От красной до черной	Салицилаты, антикоагулянты, соли висмута
От желтой до красной	Сантонин, рифампицин

изменяется при многих острых отравлениях (табл. 24).

В заключение следует подчеркнуть, что у детей с острым отравлением первичный физикальный осмотр, проведенный до начала терапии и направленный на оценку симптоматики и типа медиаторного синдрома, а также на поиск специфических симптомов преимущественного действия токсиканта, позволяет определить характер яда. Этому помогает приведенный ниже алгоритм, в основе которого лежит разделение всех синапсотропных препаратов на две группы:

— хронопозитивные яды, увеличивающие ЧСС;

— хрононегативные яды, уменьшающие ЧСС;

Это разделение проведено по одному из важнейших клинических признаков, применяемых любым врачом «первого контакта» при оценке состояния больного.

Далее следует оценить элементы медиаторного синдрома, присутствующие у больного и по этим элементам (которые обозначены арабскими цифрами от 1 до 6) определить тип меди-

аторного синдрома (обозначен цифрой 7) см. схему 8.

Препараты (или их группы), механизм токсического действия которых соответствует представленным синдромам, обозначены в табл. 17.

Таким образом, внимательный анализ клинических признаков, определяемых при осмотре больного позволяет выявить группы токсических веществ, вызвавших острое отравление. Этот метод обследования токсикологического больного ориентирует врача в выборе средств фармакотерапии для лечения отравления (см. главу 9, раздел «Фармакологические антагонисты»), а также дает возможность лаборанту проводить направленное химико-токсикологическое исследование по верификации первичного диагноза.

Изучение историй болезни детей с острыми отравлениями, проведенное нами совместно с доктором В.А.Однопозовым (20 станция Скорой медицинской помощи, токсиколого-гемосорбционная бригада) позволило суммировать клинико-лабораторные признаки (схема 9), и

Схема 8

Диагностический алгоритм для определения медиаторного токсикосиндрома при острых отравлениях синаптотропными средствами.

Кодированные элементы медиаторного синдрома	Сознание		Нормальное (А)		Возбуждение (Б)		Сонливость (В)		Сопор-кома (Г)	
ЧСС										
увеличение (1); урежение (11)	1	11	1	11	1	11	1	11	1	11
состояние зрачков										
миоз (2.1); мидриаз (2.2)	2.1	2.2	2.1	2.2	2.1	2.2	2.1	2.2	2.1	2.2
состояние кожного покрова										
бледный (3.1); сухой (3.1.а)	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1	3.1
влажный (3.1.б)	3.1.а	3.1.б	3.1.а	3.1.б	3.1.а	3.1.б	3.1.а	3.1.б	3.1.а	3.1.б
гиперемированный (3.2)										
сухой (3.2.а)										
влажный (3.2.б)	3.2.а	3.2.б	3.2.а	3.2.б	3.2.а	3.2.б	3.2.а	3.2.б	3.2.а	3.2.б
тонус мышц										
усилен-нормальный (4.1)	4.1	4.2	4.1	4.2	4.1	4.2	4.1	4.2	4.1	4.2
снижен (4.2)										
состояние артериального давления										
увеличено-нормальное (5.1)	5.1	5.2	5.1	5.2	5.1	5.2	5.1	5.2	5.1	5.2
снижено (5.2)										
характеристика частоты дыхания										
усиlena-нормальная (6.1)	6.1	6.2	6.1	6.2	6.1	6.2	6.1	6.2	6.1	6.2
снижена (6.2)										
Тип медиаторного синдрома (7)	7.1 «антихолинергический» 7.2 «адренергический» 7.3 «альфа-адренолитический»				7.4 «холинергический» 7.5 «бета-адреноблокирующий» 7.6 «симпатолитический»					

при создании компьютерной программы поместить их в качестве дополнительной характеристики медиаторных синдромов. Следует от-

метить, что разработанная нами программа может быть использована в качестве поисковой системы и базы данных одновременно.

Пример: отравление амитриптилином — при коротком времени экспозиции:
Б.1—2.2—3.1.б—4.1.—5.1.—6.1—7.2 (тахикардия, возбуждение, гипертензия, «адренергический» синдром, см. схему 8)

Вывод: время экспозиции вероятно невелико (до 9 ч), фаза резорбции яда, возможные осложнения: нарушения ритма сердца, кровоизлияние в мозг, судороги. В состав фармакотерапии включать антагонисты — холиноми- метики.

— при времени экспозиции более суток:

Г.1—2.2—3.1.а—4.2.—5.2.—6.2 (1)—7.3 (тахикардия, кома, гипотензия, «альфа-адренолитический» синдром).

Вывод: вероятно длительное время экспозиции, возможно микстное отравление, шок или предшок, гиповолемия, гипотермия, неблагоприятный прогноз. В состав фармакотерапии включать противошоковые мероприятия, антагонисты-аминостигмин, налоксон в качестве средства фармакологической диагностики комы.

Ниже представлен перечень дополнительных признаков.

Окончательный электронный шифр «медиаторных» синдромов, возникающих при острых отравлениях некоторыми препаратами, с дополняющими эти синдромы клиническо-лабораторными симптомами (указаны в скобках), выглядит следующим образом (см. схему 10).

Схема 9

Клиническо-лабораторные признаки острых отравлений лекарственными средствами (по данным историй болезни детей)

№ признака	№ признака	№ признака
1. головная боль	25. гипергидроз	51. гипокалиемия
2. нарушения равновесия и атаксия	26. сухость во рту	52. гиперкалиемия
3. галлюцинации	27. словоохотливость	53. дисхроматопсия
4. делирий	28. шум в ушах	54. желтуха
5. судороги	29. боли в животе	55. черный кал
6. параличи	30. гиперсекреция из носа	56. эпидермолиз
7. рвота с кровью	31. бронхорея	57. эритема слизистой рта
8. рвота сине-зеленого цвета	32. слезотечение	58. тремор
9. рвота желтой окраски	33. бронхиальное дыхание	59. парестезии
10. рвота кофейной окраски	34. тризм	60. головокружение, разбитость
11. рвота черного цвета	35. фотореакция повышена	61. ортостазы
12. понос	36. фотореакция снижена	62. ретроорбитальные боли
13. метгемоглобинемия с цианозом	37. болезненная пальпация слюнных желез	63. амблиопия
14. гемолитическая анемия, желтуха	38. амавроз	64. бронхоспазм
15. апластическая анемия	39. конвергенция глазных яблок	65. рвота
16. геморрагический синдром	40. хриплый голос	66. тошнота
17. ацидозное дыхание	41. гипергликемия	67. анорексия
18. отек легких	42. нарушение артикуляции	68. крапивница
19. приступы апноэ	43. птоз	69. зуд
20. поражение почек	44. гиперестезия шеи	70. ажитация
21. нарушение зрения	45. цианоз	71. зевота
22. увеличение температуры тела	46. диплопия	72. слабость
23. снижение температуры тела	47. нистагм	73. лихорадка
24. сыпь	48. бурая моча	74. фотосенсибилизация
	49. гематурия	75. аллергический ринит
	50. гипокоагуляция	

Схема 10

Электронный шифр программы по определению природы неизвестного яда синаптотропного действия (Афанасьев В. В., Цыбульский Э. К., Однопозов В. А., 1993)

Канал Б (возбуждение)

- Б.-1 — 2.1- 3.1б- 4.2- 5.2- 6.1- 7.4 — НПВС (9.12.24)
- Б.-1 — 2.1- 3.1а- 4.1- 5.1- 6.1- 7.1 — ксантины (1.10.12.17.59)
- Б.-1 — 2.1- 3.1а- 4.1- 5.1- 6.1- 7.1 — фенамин (26.3.4.27)
- Б.-1 — 2.1- 3.1б- 4.1- 5.1- 6.1- 7.4 — анальгетики (3.14.22.25.28)
- Б.-1 — 2.2- 3.1б- 4.1- 5.1- 6.1- 7.2 — антидепрессанты (5.21.22.26)
- Б.-1 — 2.2- 3.2а- 4.1- 5.1- 6.1- 7.2 — антигистаминные (3.26.36)
- Б.-1 — 2.2- 3.1а- 4.1- 5.1- 6.1- 7.1 — адренергические (1.3.9.21)
- Б.-1 — 2.2- 3.2б- 4.1- 5.1- 6.1- 7.1 — адренергические (2.9.21)
- Б.-1 — 2.1- 3.1б- 4.1- 5.2- 6.1- 7.4 — нейрорептики антипсихотические (59.22.31.46)

Канал В (сонливость)

- В.-1 — 2.1- 3.1а- 4.1- 5.1- 6.1- 7.1 — ксантины (5.10.12)
- В.-1 — 2.1- 3.1а- 4.1- 5.2- 6.1- 7.2 — нейрорептики (24.23.26.46)
- В.-1 — 2.1- 3.1а- 4.2- 5.1- 6.2- 7.4 — барбитураты (2.43.44)
- В.-1 — 2.1- 3.1а- 4.2- 5.2- 6.2- 7.1 — ксантины (10.12)
- В.-1 — 2.1- 3.1а- 4.1- 5.2- 6.1- 7.4 — железо (7.12.29.49)
- В.-1 — 2.1- 3.1б- 4.1- 5.2- 6.1- 7.4 — салицилаты (1.10.12.17.22.25.28.33.42)
- В.-1 — 2.2- 3.1а- 4.2- 5.1- 6.1- 7.3 — противосудорожные (2.24.43.47.48.59)
- В.-1 — 2.2- 3.1а- 4.1- 5.1- 6.1- 7.2 — антидепрессанты (5.21.22.26)
- В.-1 — 2.2- 3.2а- 4.2- 5.1- 6.1- 7.2 — транквилизаторы (2.26.33.36)
- В.-1 — 2.2- 3.1а- 4.1- 5.2- 6.1- 7.1 — адренергические (9.2.21.46.55)
- В.-1 — 2.2- 3.2б- 4.1- 5.2- 6.1- 7.1 — адренергические (9.2.21.46.55)
- В.-1 — 2.2- 3.2а- 4.2- 5.1- 6.1- 7.2 — антигистаминные (2.3.26.36)
- В.-1 — 2.2- 3.2б- 4.1- 5.1- 6.1- 7.2 — атропин (3.4.5.22.26.37.41)
- В.11 — 2.1- 3.2а- 4.1- 5.1- 6.1- 7.4 — салицилаты ранняя фаза действия (3.4.5.22.26.37.41)
- В.-1 — 2.1- 3.2а- 4.1- 5.1- 6.1- 7.2 — сульфаниламиды (61.1.24.57.9.22)
- В.-1 — 2.2- 3.2б- 4.2- 5.2- 6.1- 7.4 — нестероид. п/восп (9.55.49.16)
- В.-1 — 2.1- 3.1б- 4.1- 5.2- 6.1- 7.4 — нейрорептики антипсихотические (59.22.31.45)
- В.-2 — 2.2- 3.1а- 4.1- 5.1- 6.1- 7.5 — антиаритмические средства (9.24.28)
- В.-2 — 2.2- 3.1а- 4.2- 5.1- 6.1- 7.4 — сердечные гликозиды (4.9.3.12.28.25)
- В.-2 — 2.2- 3.2а- 4.2- 5.2- 6.1- 7.4 — резерпин (12.22.29.31)

- В.-2 — 2.2- 3.16- 4.2- 5.2- 6.1- 7.5 — бета-блокаторы (1.3-обзидан; 12.19.23.25.28.33.46.60.61)
 В.-2 — 2.1- 3.16- 4.2- 5.2- 6.1- 7.6 — изоптин (2.9.21.3.64.61)
 В.-2 — 2.1- 3.16- 4.2- 5.2- 6.2- 7.4 — наркотические анальгетики (5.12.19.21.25.30.35)
 В.-2 — 2.2- 3.26- 4.2- 5.2- 6.1- 7.4 — нестероид. п/восп. (9.55.49.16)
 В.-2 — 2.1- 3.16- 4.2- 5.2- 6.1- 7.6 — клофелин (21.26.53)

Канал Г (сопор, кома 1)

- Г.-1 — 2.1- 3.1а- 4.2- 5.2- 6.1- 7.4 — железо (5.7.12.49.56.51.55)
 Г.-1 — 2.1- 3.1а- 4.1- 5.2- 6.2- 7.4 — барбитураты (2.30.44.43)
 Г.-1 — 2.1- 3.1а- 4.2- 5.2- 6.1- 7.2 — транквилизаторы (4.5.8.46.59)
 Г.-1 — 2.1- 3.16- 4.2- 5.2- 6.1- 7.4 — анальгетики (5.14.22.25.28)
 Г.-1 — 2.2- 3.1а- 4.2- 5.2- 6.1- 7.3 — антидепрессанты (5.21.22.26)
 Г.-1 — 2.2- 3.1а- 4.1- 5.1- 6.1- 7.4 — противоэпилептические (2.24.43.47.48.59)
 Г.-1 — 2.2- 3.1а(3.2а)- 4.1- 5.1- 6.1- 7.1 — психостимуляторы (5.33.37)
 Г.-1 — 2.2- 3.1а- 4.1- 5.2- 6.1- 7.1 — адренергические (2.9.21.46.55)
 Г.-1 — 2.2- 3.2а- 4.2- 5.2- 6.2- 7.2 — сульфаниламиды (61.1.24.57.9.22)
 Г.-2 — 2.2- 3.1а- 4.2- 5.2- 6.1- 7.5 — антиаритмические (9.12.48)
 Г.-2 — 2.1- 3.1а- 4.2- 5.2- 6.2- 7.3 — резерпин (5.12.29.31)
 Г.-2 — 2.1- 3.1а- 4.2- 5.2- 6.1- 7.4 — гликозиды (9.12.29.31)
 Г.-2 — 2.1- 3.16- 4.2- 5.2- 6.1- 7.5 — бета-блокаторы (1.3-обзидан; 12.19.23.25.28.33.46.60.61)
 Г.-2 — 2.1- 3.16- 4.1- 5.2- 6.2- 7.4 — наркотические анальгетики (5.12.19.21.25.30.35.62)
 Г.-2 — 2.2- 3.16- 4.2- 5.2- 6.1- 7.4 — НПВС (9.16.55.49)
 Г.-2 — 2.1- 3.16- 4.2- 5.2- 6.1- 7.6 — клофелин (21.26.53.38)

Клинические проявления отравлений промышленными ядами также могут быть распределены в рамках представленной системы. Например, известно, что цианиды на ранних стадиях воздействия формируют гипотензивную реакцию с брадикардией (N. Benowitz, 1983), сероводород, цианиды и окись углерода вызывают развитие тахипноэ. Более того, различные патологические состояния, с которыми часто проводят дифференциальную диагностику отравлений, также можно включить в состав предложенной системы.

Представленные сведения были оформлены в виде компьютерного варианта дифференциально-диагностического алгоритма острых отравлений синаптотропными препаратами в центре «Неотложная Педиатрия». В настоящее время программа разработана и внедрена в клиническую практику.

Что касается предлагаемой концепции, то ее следует рассматривать не как окончательное и единственное решение поставленной проблемы, а скорее как возможный вариант ее трактовки.

Глава 6.

Особенности течения острых отравлений в детском возрасте

В детском возрасте 80% острых отравлений обусловлены приемом яда внутрь и чаще всего возникают в результате одной из следующих ситуаций:

- в первые 3—5 лет жизни ребенок по недосмотру либо съедает таблетки лекарственного препарата, принимая их за «витамины», либо родители ошибочно дают ему выпить не то лекарство или токсическую, повреждающую жидкость;
- в препубертатном или пубертатном периодах подростки сознательно употребляют избыточное количество одного или смеси лекарств с суицидной целью;
- возможна ятрогенная передозировка лекарственного препарата, т. е. его назначение без учета возраста или индивидуальной чувствительности.

У подростков относительно большой процент составляют другие пути поступления яда — через кожу, дыхательные пути. Токсикомания, частота которой возросла в этом возрасте, проявляется тем, что дети курят, «нюхают зелье», делают себе инъекции.

Отсутствие какой-либо симптоматики в начале наблюдения за больным не должно ус-

покаивать врача, так как при многих острых отравлениях существует первоначальный бессимптомный период, длительность которого зависит от токсикокинетики и биодоступности яда. Отсюда у детей при первом физикальном обследовании не всегда возможно определить сам факт употребления яда, поставить диагноз острого отравления и определить вид яда.

Родители должны быть четко инструктированы о необходимости доставки любых подозрительных упаковок, облаток, таблеток, химикатов, оказавшихся рядом с ребенком в момент «внезапного» ухудшения его состояния или при несчастном случае. При сборе анамнеза заболевания следует попытаться, по возможности, определить вероятное время приема яда, его дозу и сопутствующую отравлению обстановку (прием пищи, возможность травмы и др.).

Принципиально важно выяснить последовательность развития симптоматики заболевания и скорость нарастания его клинических проявлений, оценить отдельные клинические токсикосиндромы и результаты токсикологического лабораторного обследования.

4 периода развития отравления (см. рис. 3)

Скрытый период

Время от момента приема яда до появления первых клинических признаков отравления. Продолжительность этого периода зависит от пути поступления яда в организм, его дозы и токсикокинетики, индивидуальной чувствительности к лекарственному препарату рецепторов функциональных управляющих систем.

У детей в большинстве случаев токсин поступает через рот и нередко отравление происходит в присутствии родителей, поэтому обращение за медицинской помощью происходит рано, еще в скрытом периоде. В этих случаях следует учитывать три обстоятельства:

Во-первых, при ингаляционных отравлениях, а также при приеме веществ прижигающего действия, которые повреждают слизис-

тые оболочки пищеварительного тракта, этот промежуток времени практически отсутствует.

Во-вторых, продолжительность бессимптомного периода будет тем меньше, чем больше биодоступность яда и короче время достижения специфических рецепторов.

В-третьих, существуют вещества и препараты, которые у детей не вызывают клинических проявлений отравления. Их перечень представлен ниже (W. O. Robertson, 1996):

Бария сульфат
Вазелиновое масло
Глина для лепки
Глицерин
Глицерил моностеарат

Графит
Губная помада
Детские цветные мелки
Дихлорал (гербицид)
Жевательная резинка
Животный жир
Кальция карбонат
Каолин
Карбометилцеллюлоза (высушивающий обертывающий материал)
Копировальная бумага
Ланолин
Линолевая кислота
Лосьон от пота
Льняное семя
Метилцеллюлоза
Мультивитамины для детей

Мультивитамины для взрослых (без железа)
Парафин
Полиэтиленгликоль
Полиэтиленгликоль стеарат
Ртуть термометра
Свечной воск
Силикон
Спермацет
Спички
Стеариновая кислота
Сухие пальчиковые батареи
Тальк
Титана оксид
Триацетин (глицерин триацетат)
Чернила для авторучек
Черная вакса

Выделение скрытого периода имеет принципиальное значение для лечебно-тактических решений, так как оно обуславливает необходимость при любом подозрении на острое отравление установить за ребенком тщательное наблюдение, вплоть до госпитализации,

чтобы в максимально ранние сроки выявить первые симптомы интоксикации. Начало мероприятий по удалению невсосавшегося яда уже на этом этапе позволяет предотвратить или значительно уменьшить его резорбтивное действие.

Период резорбтивного действия яда (или токсикогенный период)

Он начинается с первыми клиническими симптомами отравления и заканчивается после окончательной элиминации токсина из организма и появления поздних осложнений. Физикальный осмотр, проводимый в этот период, должен последовательно ответить на два вопроса:

- какую симптоматику в клинической картине следует рассматривать как результат декомпенсации витальных функций, требующую

проведения экстренной заместительной или поддерживающей терапии;

- какие клинические признаки обусловлены «специфическим» воздействием яда и какие из них будут исчезать по мере проведения деконтаминации (детоксикации) организма.

В зависимости от характера лечебно-диагностических задач, решаемых в процессе ведения больного, период подразделяют на следующие этапы:

Этап первичной стабилизации состояния

Этап включает физикальный скрининг-осмотр, направленный на выявление признаков декомпенсации витальных функций, при необ-

ходимости их замещение или поддержание, а также проведение других мероприятий первой помощи.

Этап клинико-лабораторного и токсикологического обследования

На этом этапе окончательно оценивают степень тяжести состояния пострадавшего, по клиническим проявлениям медиаторного воздейст-

вия яда и другим признакам токсикосиндромов определяют характер токсина, исключают вероятность сопутствующих заболеваний и травм.

Этап мероприятий по удалению невсосавшегося яда и по профилактике его дальнейшей абсорбции. Терапия антидотами

На этом этапе начинают детоксикационную терапию с использованием методов деконтаминации: промывание желудка, применение, по показаниям, рвотных средств, слабительных, активированного угля, лаважа

кишечника, выбирают необходимый антидот. Обычно по времени мероприятия этого этапа могут совпадать с мероприятиями по проведению первичной стабилизации состояния пострадавшего.

Применение методов активной детоксикации

На фоне развернутой клиники резорбтивного эффекта токсина в течение этого этапа с

учетом токсикокинетики предполагаемого яда выбирают и используют наиболее эффектив-

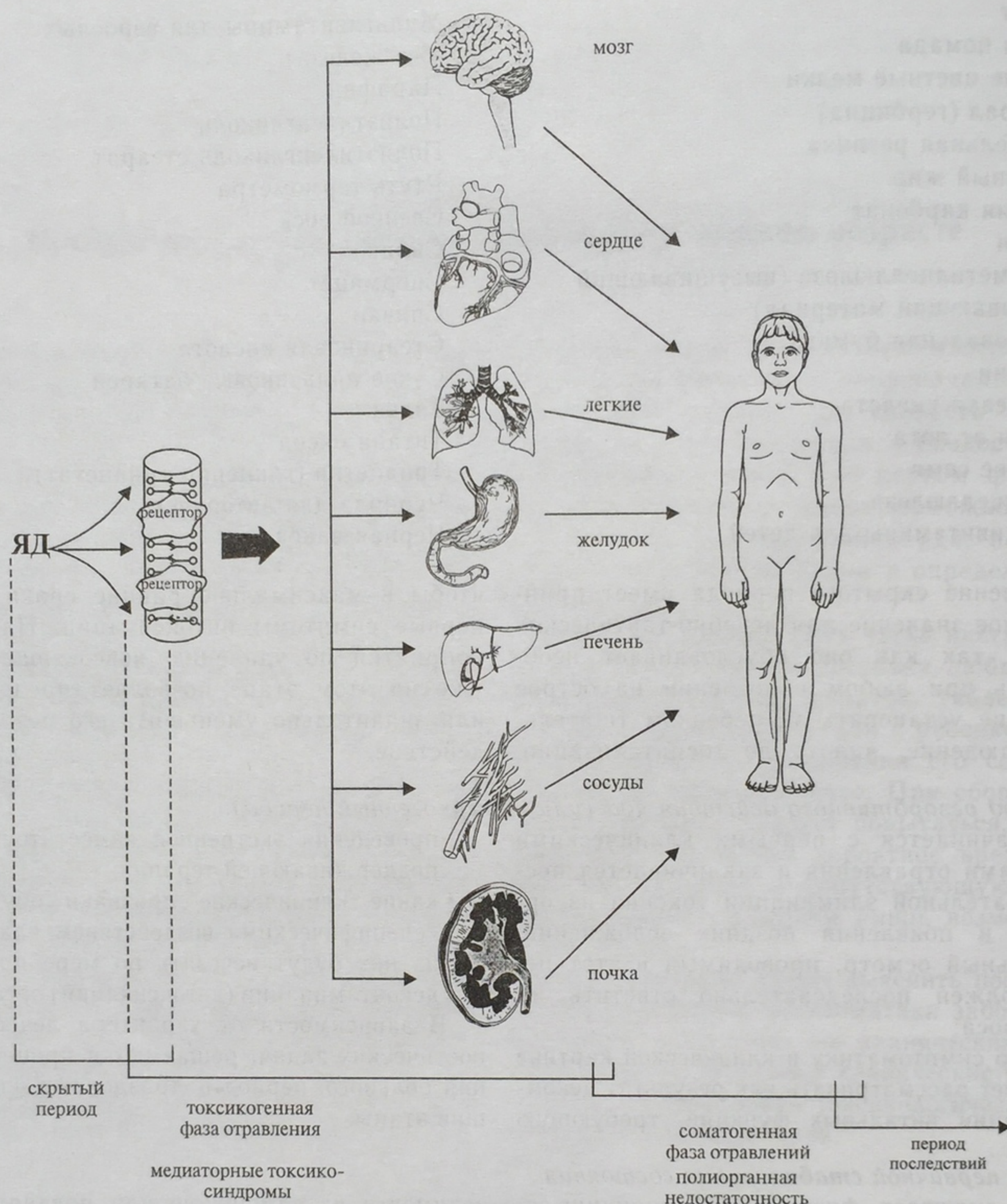


Рис. 3. Клинические периоды в развитии отравлений

ный метод активной детоксикации (различные варианты форсированного диуреза, повторную энтеросорбцию, гемодиализ, гемокарбо-

перфузию (ГКП), перитонеальный диализ, заменное переливание крови (ЗПК) или их сочетания.

Период поздних осложнений (или соматогенный период)

К началу этого периода яд, как правило, элиминируется из организма пострадавшего, вызвав органические или полиорганные морфофункциональные повреждения. В результате, у

ребенка могут возникать последствия в виде «специфических» для данного токсина патологических синдромов и других заболеваний, требующих своевременной диагностики и терапии.

Восстановительный период

По В. И. Петрову и К. К. Квартовкину (1992), этот период растягивается до двух лет после клинического выздоровления от острых отравлений в детском возрасте. Для него характерно сохранение остаточных признаков

повреждения и недостаточности нервной, вегетативно-эндокринной и иммунной систем ребенка. Отсюда возникает необходимость диспансеризации и реабилитации этой группы детей.

Клиническая оценка действия ядов

Токсическое вещество нарушает жизнедеятельность организма, вмешиваясь в регуляторные процессы, и приводит к развитию синдромов интоксикации. Клинические проявления таких нарушений зависят от характера яда, принятой дозы, времени его экспозиции и преимущественного действия этого яда.

Как было сказано выше, сильнодействующие ядовитые вещества могут вызывать деструкцию тканей по месту введения и мгновенное развитие смертельного исхода. В то же время у многих промышленных агентов и лекарственных средств токсическое влияние развивается после латентного (скрытого) периода, в течение которого происходит всасывание яда из желудочно-кишечного тракта, его взаимодействие с рецепторами тканей органов (функциональной системы), и лишь затем возникают признаки интоксикации. При отравлениях средней и тяжелой степени эти нарушения становятся очевидными, жизнеопасными и проявляются в декомпенсации основных витальных (жизненно важных) функций организма. Эти, так называемые, системные эффекты можно приравнять к неотложным состояниям тяжелой соматической патологии любой клинической дисциплины.

Однако в токсикологии существует достаточно четкая закономерность развития симптоматики отравления, которая обусловлена преимущественным действием яда на рецепторы биологических мембран, его токсикокинетикой и органными повреждениями и осложнениями вследствие этих процессов. Основными мишенями действия ядов являются функциональные системы организма, за счет которых развивается ведущий (или ведущие) клинический синдром интоксикации у ребенка.

Механизмы, которые обеспечивают это повреждающее действие (если оно не приводит к гибели за счет физического разрушения структур), заключается в нарушении нейрогуморальных процессов, обеспечивающих работу назван-

ных функциональных систем, что приводит к изменению баланса вегетативной иннервации. Развиваются, так называемые автономные, или «медиаторные синдромы», отражающие преимущественное действие яда. Это позволяет идентифицировать токсикант или его фармакологическую группу, прогнозировать органность поражения и своевременно принять лечебно-тактические решения по выбору антидота и по профилактике соматогенных проявлений.

Таким образом, в токсикогенном и соматогенном периодах острых отравлений у детей лечебно-диагностический процесс, основанный на выявлении преимущественного действия яда, включает в себя следующие шаги:

В первые минуты или часы:

1. Анализ токсической ситуации: условия окружающей среды, в которых произошло отравление, и клиническая оценка повреждений на месте первичного воздействия яда.

2. Диагностика типа «медиаторного» синдрома для определения фармакологической группы, в которую, вероятно, входит отравляющее вещество.

3. Определение степени недостаточности витальных функций, проведение мероприятий по первичной стабилизации состояния больного и, при необходимости, дифференциальная диагностика причин неврологических расстройств.

4. Выявление специфических (патогномоничных) клинико-лабораторных симптомов, характеризующих действие яда.

5. Удаление невсосавшегося яда и выбор антидота.

6. Определение показаний к экстракорпоральной детоксикации.

В скрытом и токсикогенном периодах:

Химико-токсикологическая, лабораторная и инструментальная диагностика.

На вторые—третьи сутки отравления:

Выявление симптомов органной (полиорганной) недостаточности, осложнений соматогенного периода и их лечение.

Глава 7.

Стабилизация состояния больного

Необходимость в первичной стабилизации состояния больного возникает обычно в тех случаях, когда произошло отравление быстро действующим ядом или имеет место позднее обращение за медицинской помощью уже на фоне выраженного резорбтивного эффекта этого яда, вызвавшего декомпенсацию витальных функций. В подобной ситуации особенности обследования ребенка обусловлены ограниченным временем для принятия решения. В таких случаях при первичном физикальном осмотре пациента необходимо придерживаться следующих правил:

- Осмотр должен быть целевым и направленным на выявление признаков патологических синдромов, в наибольшей степени угрожающих жизни пациента, что позволяет осуществить осмотр быстро и не поверхностно.
- Первоначально оценивают, нет ли повреждений на месте первичного воздействия яда,

а затем ищут признаки декомпенсации дыхания, кровообращения и угнетения центральной нервной системы. При их отсутствии обследование осуществляют по анатомическим областям.

- Осмотр сочетают с проведением лечебных мероприятий, в этих случаях их следует одновременно использовать как диагностические тесты. Наряду с физикальными данными эти мероприятия позволяют оценить степень декомпенсации витальных функций. Такими лечебно-диагностическими манипуляциями, например, являются очистка полости рта и глотки, оксигенотерапия. Они помогают диагностировать степень угнетения ЦНС по утрате рефлексов с верхних дыхательных путей и шунто-диффузионные расстройства в легких по отсутствию положительной реакции на кислород. В качестве диагностических тестов также используют пробы с антидотами (налоксоном, пиридоксином и др.).

Оценка повреждений на месте первичного воздействия яда

При отравлении, особенно жидкостями, яд может попасть на кожу и слизистые оболочки ротоглотки, верхних дыхательных путей, глаза. В этих случаях в зависимости от характера токсиканта возможны два типа повреждений.

Часто контакт с кожей можно определить по внешним признакам, которые образуются в зоне воздействия яда (контактный дерматит, изменение окраски кожи, выпадение волос и т. д.). Сильные щелочи, кислоты, фенолы, крезол, фосфор и другие коррозионные яды вызывают массивное разрушение поверхности, гибель клеток, развитие ожога и отека тканей. Некроз медленно, в течение нескольких часов, прогрессирует и захватывает глубокие ткани. Одновременно нарастает отек поврежденных тканей, который сдавливает кровеносные сосуды и нарушает проходимость дыхательных путей. Появляются клинические признаки обструктивной дыхательной недостаточности, которая может потребовать экстренную интубацию трахеи.

Коррозионные яды при отравлениях могут оказаться на одежде ребенка. В этом случае ее немедленно следует снять, упаковать в пластиковый мешок для последующего исследования, а кожу вымыть большим количеством воды комнатной температуры. Нельзя растирать кожу, так как это вызывает расширение ее кровеносных сосудов и усиливает всасывание отравляющего вещества. При попадании на кожу фенола, крезола обрабатывать ее можно не только водой, но и растительным маслом, полиэтиленгликолем. При относительно частом «детском» отравлении — проглатывании кристаллов перманганата калия или настойки йода — в первом случае применяют обработку слизистой оболочки рта 0,5—1% раствором аскорбиновой кислоты или смесью равных объемов 3% раствора перекиси водорода и 3% раствора уксусной кислоты (эти окислители предотвратят образование атомарного кислорода, едкого калия и двуокиси марганца), а во втором — 5—10% раствор крахмала. При попадании на кожу фосфора используют обмывание 1—2%

раствором сульфата меди (медного купороса), при этом произойдет образование безопасного для тканей Cu_3P_2 .

Некоторые лекарства и яды способны проникать через неповрежденную кожу у ребенка и оказывать системное действие. Среди факторов, которые играют роль при резорбции, наибольшее значение имеет растворимость яда в жирах, поэтому высоколипофильные соединения представляют большую опасность при контакте детей с ними (бензол и его гомологи, ФОСы, изопропиловый спирт, CCl_4 , дихлорэтан, и т. д.), т. к. они способны оказать резорбтивное действие в течение 30 мин контакта. Во избежание развития клинической картины интоксикации, которая в подобных случаях соответствует избирательному токсическому действию яда, за этот промежуток времени раствор отравляющего вещества следует удалить сухим тампоном. Затем следует вымыть кожу большим количеством мыльной воды (работать в резиновых перчатках!), 10—15 % раствором нашатырного спир-

та или 5% раствором гидрокарбоната натрия, и вновь обработать теплой водой с мылом. Процедуру полезно повторить.

При химическом повреждении слизистой оболочки глаза в первые 10—20 минут конъюнктиву нужно промыть (желательно проточной жидкостью) теплым изотоническим раствором хлорида натрия, закапать в конъюнктивальный мешок 2—3 капли 0,5—2% раствора лидокаина, а при подозрении на повреждение роговицы — 1—2 капли 1% раствора атропина. Обязательна консультация офтальмолога.

Казуистическим, но достаточно вероятным путем проникновения яда в организм является его всасывание из влажных повязок или присыпок, накладываемых на ожоговую поверхность. Мы наблюдали ребенка с ожогом IIIa степени, площадью ожога равной 6% поверхности тела, у которого развилось тяжелое отравление борной кислотой, всосавшейся из влажной повязки, что привело к летальному исходу.

Первичный физикальный осмотр пострадавшего

Первичная оценка состояния больного и терапия по стабилизации его состояния последовательно решают 3 задачи:

1) определение тяжести дыхательной недостаточности и проведение замещающей или поддерживающей респираторной терапии;

2) распознавание нарушений кровообращения и выбор мер для поддержания адекватной гемодинамики;

3) выяснение характера и степени тяжести неврологических расстройств, их причин и необходимости лечения.

Оценка адекватности дыхания и терапия дыхательной недостаточности

Наиболее экстренная проблема. Она включает: а) проверку проходимости и очистку дыхательных путей; б) диагностику и коррекцию нарушений вентиляции; в) выяснение причин гипоксемии и уменьшение ее степени.

При острых отравлениях наиболее частыми причинами нарушения проходимости дыхательных путей, требующими немедленного вмешательства, являются: отёк слизистой оболочки глотки и гортани после приема повреждающих и прижигающих ядов; аспирация слизи и рвотных масс или регургитация желудочного содержимого у больных с нарушенным сознанием; obturация входа в гортань «запавшим» языком; бронхорея и бронхоспазм при отравлениях веществами с холиномиметическим автономным токсикосиндромом. Для решения вопроса о необходимости срочной первой помощи ребенку следует обратить внимание на такие симптомы, как стридорозное дыхание и инспираторная одышка с участием вспомогательной дыхательной мускула-

туры в сочетании с цианозом, осиплостью голоса и афонией. На начальных этапах стенозирования — обычно наблюдают тахикардию, артериальную гипертензию.

Последовательность лечебных мероприятий:

1. Механически очистить (пальцем и влажной салфеткой; катетером с помощью электроотсоса) ротовую полость и глотку.

2. Осмотреть зев и вход в гортань, удалить остатки пищи и слизи, оценить локализацию и степень отека тканей. Обратит внимание на выраженность рвотного и кашлевого рефлексов.

3. «Выдвинуть» нижнюю челюсть и, запрокинув голову больного, выпрямить его верхние дыхательные пути, оценить как изменился характер дыхания и насколько оно стало «свободным».

4. После исчезновения инспираторной одышки, но при отсутствии рефлексов с верхних дыхательных путей, ребенку с расстройством сознания ввести воздуховод и начать оксигенотерапию.

5. Если признаки высокой обструкции дыхательных путей сохраняются, или у больного бронхорея сочетается с признаками гипоксии, то необходима экстренная оро- (предпочтительно) или назо- (при значительном повреждении слизистой оболочки ротовой полости и глотки) трахеальная интубация. В условиях оказания квалифицированной реанимационной помощи эту манипуляцию можно попытаться отсрочить за счет попытки уменьшения степени отека ультразвуковым аэрозолем рацемического адреналина (у детей 0,15 мл в 2,5 мл растворителя) и дексазона. Кроме того, рекомендуют 1—2 раза ввести пострадавшему внутримышечно 0,3 мг/кг дексазона. Тем не менее всегда следует быть готовым к экстренной интубации трахеи. Эту манипуляцию целесообразно начать с гипервентиляции 100% кислородом с помощью маски и мешка Амбу или любого наркозного аппарата. При отсутствии противопоказаний (отравления с «холинолитическим» автономным токсикосиндромом) предварительно внутривенно или в мышцы дна полости рта ввести возрастную дозу атропина.

6. При невозможности интубации трахеи или, если она не решила проблему высокой обструкции дыхательных путей, следует прибегнуть к экстренной крикотиомии или к трахеотомии. Хотя крикотиомия, казалось бы, более простая процедура (особенно при наличии специального крикотомы), ее выполнение является более сложной манипуляцией из-за чрезмерной подвижности трахеи у детей до 10 лет.

7. Сразу после интубации трахеи или трахеотомии нужно дополнительно санировать дыхательные пути, для чего катетером с помощью электроотсоса отсосать из них слизь, мокроту и аспирированные массы.

8. О правильном выборе метода обеспечения проходимости дыхательных путей и его эффективности свидетельствуют исчезновение или уменьшение диспноэ, цианотичной окраски кожи, аускультативно определяется равномерное проведение дыхательных шумов над всей поверхностью легочных полей.

Нарушение легочной вентиляции в виде гиповентиляции или гипервентиляции — самые частые дыхательные расстройства при острых отравлениях у детей. Вентиляционную дыхательную недостаточность вызывают следующие причины:

Синдром гиповентиляции возникает при действии ядов, угнетающих дыхательный центр, — опиатов, барбитуратов и других седативно-гипнотических средств, клофелина, ТЦА, спиртов; ядов, блокирующих работу дыхательной муску-

латуры, — ФОС и карбаматов, стрихнина, миорелаксантов, змеиных ядов, тетродотоксина, ботулотоксина, столбнячного токсина; при метаболических и патофизиологических расстройствах — гипокалиемии, гипогликемии, парезе кишечника, судорожном синдроме, нарушении носового дыхания.

Синдром гипервентиляции возникает при действии ядов, вызывающих тахи- и гиперпноэ — салицилатов, камфоры, амфетаминов, этиленгликоля, метанола, никотина, симпатометиков, эуфиллина, ФОС, карбаматов, цианидов, метгемоглобинообразователей, фенолов; при метаболических и патофизиологических расстройствах — гипергликемии, метаболическом ацидозе, гипертермии, начальных стадиях отека мозга и синдроме дыхательных расстройств взрослых (СДРВ).

Клиническими признаками гиповентиляции являются тахипное либо брадипное, аритмичное или патологическое дыхание в сочетании с цианозом, который исчезает при вдыхании низких (45%) концентраций кислорода. Лабораторно её оценивают по степени гиперкапнии, то есть повышению $p_a\text{CO}_2$ более 35—40 мм рт. ст. Гиповентиляционная дыхательная недостаточность (ДН) — показание к вспомогательной или синхронизированной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Она может быть проведена либо через маску, либо после предварительной интубации трахеи. При отравлениях предпочтителен второй способ, так как он одновременно позволяет обеспечить свободную проходимость дыхательных путей. Интубация трахеи абсолютно показана при сохраняющихся клинических признаках неадекватной вентиляции и оксигенации на фоне оксигенотерапии и $p_a\text{CO}_2 \geq 60$ мм рт. ст.

Техника интубации трахеи. Если нет противопоказаний, больному в мышцы дна полости рта или внутривенно вводят возрастную дозу атропина. Необходимую степень мышечной релаксации достигают инъекцией седуксена или оксибутирата натрия (при отсутствии отравления ядами, угнетающими ЦНС). Трахею интубируют после того, как очищены полости рта и глотки. Если есть возможность, перед интубацией в течение 1—2 минут проводят гипервентиляцию 100% кислородом. Ребенка укладывают спиной на ровную поверхность, под плечи подкладывают свернутую пеленку или полотенце. Через угол рта больному вводят клинок ларингоскопа, который затем продвигают по средней линии и вперед. Изогнутый клинок подводят под основания надгортанника и в ventральную сторону отжимают корень языка, при этом открывается голосовая щель. Прямой

клинок продвигают к задней стенке гортани, надгортанник отжимают к корню языка и получают доступ к голосовой щели. На глубину 1—1,5 см ниже голосовых связок вводят эндотрахеальную трубку. Ее выбирают из трех заранее подобранных размеров так, чтобы наружный диаметр трубки был на 1 мм уже голосовой щели. Возрастной размер трубки рассчитывают по следующей формуле:

$$D = V/4 + 4,5$$

где D — диаметр в мм, V — возраст в годах.

К интубации готовят трубки этого размера и на 0,5 мм больше и меньше. Сразу после интубации проводят аускультацию легких. Равномерное проведение дыхательных шумов над поверхностью обоих легких — признак правильного расположения трубки. Затем ее закрепляют лейкопластырем и saniруют трахею.

После интубации трахеи начинают ИВЛ и оксигенацию. Начальные параметры ИВЛ зависят от возраста больного и используемого респиратора. У детей чаще всего отдают предпочтение аппаратам автоматической вентиляции легких, регулируемым по потоку и давлению. В этом случае начальные параметры вентиляции: частота дыхания (ЧД) — возрастная, давление вдоха ($P_{вд}$) — 15—20 мм рт. ст., давление выдоха ($P_{выд}$) — 3—4 мм рт. ст., поток воздушно-кислородной смеси 4—6 возрастных минутных объемов дыхания (МОД*). По возможности контролируют p_aCO_2 и при необходимости регулируют параметры вентиляции, чтобы p_aCO_2 было в пределах 30—35 мм рт. ст.

Гипервентиляция, маркером которой является снижение уровня $p_aCO_2 < 30$ мм рт. ст., менее опасна, чем гиповентиляция. Ее чаще рассматривают как клинко-лабораторный признак дыхательной недостаточности и нарушения центральных регуляторных механизмов. Самостоятельное патологическое значение она приобретает при уровне $p_aCO_2 < 25$ мм рт. ст., ниже которого начинается блокада ферментов дыхательной цепи и прогрессирует тканевая гипоксия, первым проявлением которой может быть отек мозга. Кроме того, гипокапния и сопутствующий ей дыхательный алкалоз изменяют соотношение между ионизированным и неионизированным кальцием сыворотки крови и могут провоцировать гипокальциемические судороги. Клинически гипервентиляционный синдром включает тахипное

либо частое шумное дыхание (типа Куссмауля), выраженную бледность кожи, тахикардию, симптоматику повышенной нервно-мышечной возбудимости; может быть нарушение сознания. Гипокапния и гипервентиляция требуют терапии только при критическом снижении уровня p_aCO_2 и появлении клинических признаков осложнений. Терапия включает использование седативных препаратов (при центральной гипервентиляции), внутривенное введение 2—4% растворов гидрокарбоната натрия (не менее 200 мг/кг) и увеличение мертвого пространства дыхательного контура, если ребенок требует ИВЛ.

Гипоксемия при острых отравлениях чаще всего имеет смешанный генез, однако, наиболее экстренная терапия нужна в тех случаях, когда дефицит кислорода обусловлен дыхательной недостаточностью. В этих случаях в артериальной крови снижение парциального давления кислорода (p_aO_2), которое является лабораторным критерием артериальной гипоксемии, может быть результатом гиповентиляции, либо следствием паренхиматозной (шунто-диффузионной) дыхательной недостаточности с нарушением диффузии кислорода через альвеолярно-капиллярную мембрану (в результате некардиогенного интерстициального или альвеолярного отека легкого, СДРВ) и с изменением соотношения вентиляция/кровоток (из-за низкой обструкции дыхательных путей, ателектазов и внутрилегочного артериовенозного шунта). При острых отравлениях метгемоглобинообразователями (анилин, нитраты, нитриты и др.) специфической причиной гипоксемии, снижения кислородонесущей функции крови и появления цианоза может быть высокая концентрация ($> 1,5$ г/л) метгемоглобина в крови.

Ниже приведены факторы, которые могут обусловить возникновение шунто-диффузионной дыхательной недостаточности при острых отравлениях:

Патологические состояния, осложняющиеся некардиогенным отеком легких — Синдром Мендельсона (реургитация и аспирация кислого желудочного содержимого), аспирация угля при энтеросорбции, септический шок, пост-реанимационный период.

Яды, повреждающие альвеолярно-капиллярную мембрану — пары углеводородов (бензин, керосин), металлов (карбонилы никеля, железа), соединения хлора, оксиды азота, кокаин, опиаты, салицилаты, токсические дымы и газы.

* МОД вычисляют по формуле $DO \times ЧД$, где дыхательный объем (ДО) — 6 мл/кг — при самостоятельном дыхании, 12 мл/кг — при автоматической ИВЛ у детей всех возрастов.
ЧД — частота дыхания: до 1 года — 30 в 1 мин.; 1—5 лет — 20 в 1 мин.; после 5 лет — 15 в 1 мин.

Яды, обуславливающие вероятность кардиогенного отека легких, — β -адреноблокаторы, клофелин, метилдофа, опиаты, барбитураты, блокаторы кальциевых каналов, хинидин, соединения фтора, адреномиметики, холиномиметики, сердечные гликозиды.

Первые клинические признаки гипоксемии: (цианоз, тахикардия, возбуждение ребенка) проявляются при $p_aO_2 < 70$ мм рт. ст. Неврологические расстройства (угнетение сознания, судороги) характерны при $p_aO_2 \leq 45$ мм рт. ст. Смерть наступает при p_aO_2 ниже 20 мм рт. ст.

Ориентировочное представление о причинах или о виде гипоксемии дает гипероксидная проба, то есть реакция цианоза на терапию различными концентрациями кислорода во вдыхаемой газовой смеси (FiO_2).

Методика гипероксидной пробы. Ребенку в течение 5 минут проводят оксигенотерапию через плотно прижатую маску или эндотрахеальную трубку концентрациями кислорода 45% и 100%. После каждой концентрации оценивают изменение степени цианоза и, при возможности, p_aO_2 .

Исчезновение цианоза (при $p_aO_2 > 200$ мм рт. ст. на фоне $FiO_2 \leq 0,45$) свидетельствует о вентилиционной ДН. Для нарушения диффузии через альвеолярно-капиллярную мембрану характерна положительная реакция на $FiO_2 = 1,0$, а при внутрилегочном шунтировании этой реакции нет.

Основным методом лечения гипоксемии при ДН является оксигенотерапия. Тяжесть и причины гипоксемии диктуют выбор способа дополнительной оксигенации, но нужно учитывать, что у больных с сохраненным самостоятельным дыханием не удастся достичь более чем 50—60% концентрации кислорода во вдыхаемой газовой смеси, если используют носогло-

точные катетеры или кислородную палатку. При шунто-диффузионной и обструктивной ДН обязательно применение на фоне самостоятельного дыхания методов оксигенотерапии под постоянным положительным давлением (ППД, СРАР), а при их неэффективности используют ИВЛ с повышенным давлением в конце выдоха (ПДКВ, РЕЕР) при $FiO_2 \geq 0,6—1,0$. Коррекция гипоксемии путем ИВЛ требуется либо при наличии признаков возбуждения или угнетения ЦНС, либо когда для оксигенации больного необходима высокая FiO_2 . Концентрацию кислорода во вдыхаемой газовой смеси подбирают так, чтобы она была минимально необходимой для ликвидации симптомов гипоксемии и возникновения $p_aO_2 \geq 70$ мм рт. ст. При кардиогенном отеке легких к перечисленным мероприятиям добавляют терапию, направленную на уменьшение преднагрузки на миокард (введение фуросемида), уменьшение легочной гипертензии (нитроглицерин — 10 мкг/(кг·мин) и препараты инотропной поддержки (допамин, добутрекс). При отравлениях метгемоглобинообразователями в качестве антидота используют метиленовый синий, оксигенобаротерапию и ЗПК (см. II том).

Таким образом, перед началом детоксикации на этапе стабилизации состояния ребенку прежде всего следует создать условия для адекватного газообмена. Их можно достичь:

либо вспомогательной терапией, обеспечивающей свободную проходимость дыхательных путей и дополнительную оксигенацию,

либо заместительной и поддерживающей терапией в виде искусственных дыхательных путей (эндотрахеальная интубация или трахеотомия) и управляемого дыхания. Только после этого можно приступать к решению второй задачи этапа стабилизации состояния.

Оценка и поддержание адекватности кровообращения

Она включает: а) ликвидацию декомпенсированных сердечных аритмий; б) поддержание такого уровня артериального давления, который необходим для эффективной тканевой перфузии; в) обеспечение адекватного периферического кровотока.

Экстренную терапию аритмий на этапе стабилизации состояния нужно проводить только в тех случаях, когда они приводят к синдрому малого сердечного выброса (СМСВ) и артериальной гипотензии. Отсюда, наряду с оценкой характера дыхания, распространенности цианоза и его рефрактерности к оксигенотерапии, частота и ритмичность пульса относятся к первым симптомам, которые требуют фиксации

при начальном физикальном осмотре больного. Диагностическую информацию, особенно при дефиците времени, дает факт проведения пульса на периферические артерии. Сравнительная пальпация пульса на лучевой и сонных артериях позволяет ориентировочно определить уровень артериального давления. Пульс на лучевой артерии исчезает при систолическом артериальном давлении ниже 50—60 мм рт. ст., то есть минимально необходимом для поддержания тканевой перфузии; на сонной артерии — ниже 30 мм рт. ст. При первой же возможности эти цифры следует подтвердить измерением артериального давления. Наличие аритмии является абсолютным показанием для

ЭКГ-мониторинга, так как её терапия четко зависит от характера нарушения ритма. Мероприятия, эффективные при желудочковых аритмиях, могут вызвать осложнения при наджелудочковых и наоборот.

При острых отравлениях по приоритетности оценки и оказания экстренной помощи все аритмии, приводящие к СМСВ, можно разделить на 3 группы: желудочковые дизритмии (трепетание и фибрилляция желудочков, желудочковая пароксизмальная тахикардия), брадикардии и брадиаритмии, тахикардии и тахиаритмии.

При трепетании и фибрилляции желудочков сокращаются только отдельные волокна миокарда с частотой 400—600 в 1 мин, единого сокращения желудочков нет. При фиксируемой электрической активности миокарда физикально у больного — признаки остановки сердца и клинической смерти. Это осложнение возможно при отравлениях сердечными гликозидами, солями бария, трициклическими антидепрессантами, ядами с «адренергическим» токсикосиндромом, этанолом. В этих случаях терапию осуществляют на фоне анестезии неингаляционными анестетиками и проводимых первичных реанимационных мероприятий (очистки дыхательных путей, интубации трахеи, ИВЛ, закрытого массажа сердца). Ребенку проводят электрическую дефибрилляцию миокарда и ИВЛ. Энергия заряда у детей первого года жизни — 2—3 кВт, от 1 года до 7 лет 3—4 кВт, в школьном возрасте и у детей с выраженной мышечной массой или ожирением — 5—7 кВт. Эффект электродефибрилляции до и сразу после разряда нужно контролировать электрокардиографически. Если ритм не восстановился после 3—4 разрядов, необходимо внутривенно провести «фоновую» терапию внутривенным введением лидокаина (1—3 мг/кг). При получении эффекта продолжают дальнейшие мероприятия по поддержанию гемодинамики.

Брадикардии и брадиаритмии при острых отравлениях встречаются двух типов: синусовые — при блокаде симпатической или стимуляции парасимпатической иннервации (отравление холиномиметиками, блокаторами каналов кальция, противоаритмическими средствами, клофелином, бета — блокаторами, лишенными внутреннего действия и т. д.), вызванные синоаурикулярной и атриовентрикулярной блокадой. Наряду с этим, многие из названных препаратов оказывают дополнительное действие на миокард и сосуды (мембранотоксическое,

вазоспастическое), что утяжеляет клиническую картину отравления.

Для возникновения СМСВ необходимо, чтобы частота сердечных сокращений была менее 70—65% от возрастной нормы*.

У детей самыми опасными, но относительно благоприятно реагирующими на терапию, являются синусовые брадикардии, обусловленные повышенным тонусом блуждающего нерва на фоне гипоксии. Терапия гипоксемии по изложенным выше принципам в сочетании с одно — двукратной инъекцией возрастных доз атропина (внутривенно или в мышцы дна полости рта), как правило, быстро нормализует частоту сердечных сокращений. Более активного лечения требуют брадикардии, сопровождающие отравления хрононегативными ядами с холино-позитивным «холинергическим» или «β-адренергическим» токсикосиндромами (яды некоторых мухоморов, фосфорорганические вещества, β-блокаторы, опиаты, барбитураты, блокаторы кальциевых каналов). В этих случаях дозу атропина увеличивают в 5—10 раз и добавляют микроструйно инфузию изадрина (изопротеренола), дозу которого титруют до эффекта от первоначальной — 3—4 мкг/(кг·мин) (Ellenhorn M., Barceloux D., 1988). Третьим препаратом этой комбинации является глюкагон.

К брадиаритмиям, обусловленным угнетением сократимости миокарда в сочетании с нарушением проводимости и требующим экстренной коррекции из-за возможности развития СМСВ, прежде всего относятся А-V блокада II степени типа Mobitz II и полный А-V блок. Их острое развитие может быть результатом метаболических расстройств (гиперкалиемия, гипоксия, гипогликемия, гипотермия) или отравления. У детей любого возраста увеличение интервала Р-Р до 0,2 с (в стандартных отведениях), а расширение комплекса QRS более 0,12 с (в грудных отведениях) всегда должно вызывать подозрение на отравление мембранодепрессантами (ТЦА, хинидином, хинином и т. д.) и свидетельствовать о глубоком угнетении быстрых натриевых каналов, что приводит к нарушению деполаризации. Очень часто (практически всегда) расширение комплекса QRS сопровождается увеличением интервала Q-T, развитием А-V блоков, что существенно осложняет течение отравления и прогноз в целом. Считают, что увеличение QRS более 0,12 с создает угрозу для развития судорог при отравлениях соединениями, в спектре действия которых имеются антигистаминная активность (Hulten B. et al.,

* Нижняя граница частоты сердечного ритма у детей различного возраста (сокращений в 1'): первая неделя жизни — 95; первый год жизни — 100; 1—5 лет — 80; старше 5 лет — 60 (Wetzel R. C. et al., 1995).

1993). Если при отравлении мембранодепрессантами комплекс QRS остается нормальным (до 0,1 с), то угрозы развития судорог, аритмии и комы нет (Olson K., 1990). Исключение составляют отравления антидепрессантом амоксапином. Расширение комплекса QRS на фоне выскальзывающих ритмов свидетельствует об отравлении сердечными гликозидами или блокаторами кальциевых каналов.

При лечении брадиаритмий с нарушением внутрисердечной проводимости прежде всего следует исключить метаболические расстройства, а при необходимости провести их коррекцию. Наиболее трудной задачей в этих случаях является терапия гиперкалиемии. Она включает инфузию 10% раствора кальция глюконата (30 мг/кг — медленно!), 4% раствора натрия гидрокарбоната (2 мл/(кг·ч)), 5% раствора глюкозы (> 2 мл/(кг·ч)) с инсулином (0,1 ЕД/(кг·ч)). Отчетливый эффект оказывает внутривенное введение неотона (креатинфосфата) в дозе 1 г/кг каждые 12—24 часа 4—8 раз.

Следует принимать во внимание, что поддерживающая фармакотерапия брадиаритмий при отравлениях мало эффективна и, по возможности, ее дополняют временной трансвенозной эндокардиальной электрокардиостимуляцией.

Тахикардия как угрожающий признак приобретает самостоятельное патологическое значение и требует терапии на этапе стабилизации состояния только тогда, когда осложняется СМСВ. Это состояние возникает, если тахикардия становится чрезмерной, то есть время диастолического наполнения сокращается настолько, что желудочки сердца не успевают заполняться кровью. Вторично снижаются ударный и минутный объемы крови. Таким патологическим частотным порогом является 220—240 сердечных сокращений в 1 мин — для синусовых и наджелудочковых тахикардий и 120—140 — для желудочковых. Принципиально важно различать синусовые (симптоматические) тахикардии и пароксизмальные наджелудочковые и желудочковые тахикардии из-за имеющих различий в их фармакотерапии. Однако окончательный диагноз можно установить только при ЭКГ-исследовании. Симптоматические тахикардии возникают на фоне болевого синдрома, гипоксии, гиперкапнии, гипер- или гиповолемии. Для периода стабилизации имеет значение оказание экстренной помощи при тех отравлениях, которые приводят к аритмиям с СМСВ. Это характерно для ядов с «антихолинергическим» либо с «адренергическим» токсикосиндромами (алкалоиды белладонны, трициклические антидепрессанты, антигистаминные

препараты, теofilлин, амфетамин и др.). В этих случаях после электрокардиографической дифференциальной диагностики при наджелудочковых тахисистолиях используют блокаторы кальциевых каналов (изоптин = верапамил) или β -блокаторы короткого действия (эсмолол), другие β -блокаторы опасны из-за возможности остановки сердца; при желудочковых — препаратом выбора является лидокаин (1—1,5 мг/кг, а затем микроструйно 1 мг/(кг·ч)). При прогрессирующей недостаточности гемодинамики и развитии СМСВ методом выбора лечения, особенно при фибрилляции желудочков, как было упомянуто выше, является электрическая дефибрилляция (кардиоверсия).

Терапия артериальной гипотензии и поддержание артериального давления, обеспечивающего тканевую перфузию, — важнейшая задача этапа стабилизации, так как, даже при наличии у больного декомпенсированной аритмии, лечение начинают с ее ликвидации только для того, чтобы устранить СМСВ и повысить артериальное давление.

Нарушение гемодинамики при острых отравлениях может быть результатом повреждения всех звеньев ее регуляции. АД является интегральной составляющей по крайней мере 4-х основных показателей: МОК (преобладают адренергические влияния), ОПСС (преобладают адренергические влияния), ОЦК (участвуют нейро-гуморальные механизмы регуляции объема воды) и состояния исходного баланса пресорно-депрессорных систем, работу которых обеспечивает деятельность аутокоидов (например: калликреин-кининовая система, простагландин-тромбоксановая и т. д.). Артериальную гипотензию практически всегда вызывают «хрононегативные» яды. При их воздействии увеличение АД наблюдается крайне редко (отравление клофелином) или является очень кратковременным и его иногда можно зарегистрировать только на догоспитальном этапе (отравления ФОС). Отравления «хронопозитивными» ядами могут сопровождаться развитием гипертензии и гипотензии. Степень увеличения или снижения АД зависит от времени экспозиции яда и его дозы и в целом отражает динамику течения отравления.

Успех в терапии острых отравлений возможен только тогда, когда либо сам больной способен «удерживать» свое систолическое артериальное давление не ниже 60—70 мм рт. ст., либо эти величины поддерживаются медикаментозно. Значение такого уровня можно объяснить тремя обстоятельствами: во-первых, выше него сохраняется ауторегуляция мозгового кровотока; во-вторых, ему соответствует минимально

эффективное фильтрационное давление в почечных клубочках, что обеспечивает диурез и возможность его форсирования; в-третьих, это то минимальное перфузионное давление, которое позволяет использовать у больного методы активной экстракорпоральной детоксикации.

Для окончательного результата лечения имеет значение не только величина артериальной гипотензии, но и ее длительность. Циркуляторная гипоксия и неэффективный почечный кровоток при АД < 70 мм рт. ст. продолжительностью более двух часов приводят к трудно обратимым изменениям в канальцах нефрона и к ОПН. Отсюда задача терапии недостаточности кровообращения состоит не только в ликвидации декомпенсированной артериальной гипотензии, но и в том, чтобы она была решена в течение двух часов. Е. А. Лужников, А. Г. Костомарова (1989) объединяют все виды прогрессирующей декомпенсации кровообращения в токсикогенном периоде острых отравлений в понятие экзотоксического шока, подчеркивая тем самым, что независимо от патофизиологических механизмов нарушения гемодинамики в конечном итоге все они приводят к недостаточности периферической перфузии, к тканевой гипоксии и требуют идентичной терапии.

Экзотоксический шок проявляется первоначально в виде централизации, а затем децентрализации кровообращения при гиповолемии (гиповолемический шок — возникающий при сочетании травмы и отравления, отравления прижигающими ядами; при дегидратации на фоне токсического гастроэнтерита);

образуется при СМСВ (кардиогенный шок вследствие аритмии и гипосистолической сердечной недостаточности возникает при воздействии на миокард и его нервный аппарат

бета-блокаторов, блокаторов кальциевых каналов, барбитуратов, опиатов, хинидина, пропофола);

формируется при снижении сосудистого тонуса и относительной гиповолемии (распределительный шок), токсическом влиянии на тонус артериол или центральном угнетении сосудодвигательного центра (на фоне отравления железом, колхицином, ТЦА, бета-стимуляторами, гидралазином, нитритами, фенотиазинами, либо при гипоксической коме).

Следует отметить относительную устойчивость детей раннего возраста к сосудорасширяющим адрено- и ганглиолитическим воздействиям. В подобных случаях при артериальной гипотензии у ребенка всегда надо исключать сопутствующую гиповолемию.

Клинически артериальную гипотензию следует рассматривать как проявление декомпенсированного шока, если она сочетается с признаками неадекватности тканевой перфузии: симптомом «белого» пятна или замедленным наполнением ногтевого капиллярного ложа (более 3 сек), олигурией (диурез 0,5 мл/(кг·ч)), низкой концентрацией натрия в моче (≤ 10 ммоль/л), декомпенсированным лактат-ацидозом (рН смешанной артериальной крови $\leq 7,25$, концентрация лактатов в крови ≥ 15 ммоль/л). В этих случаях комплекс лечения проводят параллельно с респираторной поддержкой, и он должен включать воздействия, направленные на ликвидацию абсолютной или относительной гиповолемии, применение вазоактивных и инотропных препаратов быстрого действия, коррекцию метаболических расстройств и симптоматическую терапию, характер которой определяется этиологией шока.

Последовательность лечебных мероприятий

1. Определить степень и характер дыхательных расстройств и объем терапии, необходимой для поддержания свободной проходимости дыхательных путей, ликвидацию гиповентиляции и гипоксемии. Начать проводить вентиляцию.

2. Обеспечить надежный доступ к венозному руслу (чрезкожное зондирование периферических вен, венесекция).

3. Начать внутривенное вливание жидкостей 40 мл/(кг·ч) — натрийсодержащих кристаллоидных растворов — Рингера, Рингер-лактата, изотонического раствора натрия хлорида, или среднемолекулярных коллоидных кровезаместителей — реополиглюкина — 20 мл/(кг·ч).

4. Проводить мониторинг ЭКГ (особенно при отравлениях аритмогенными ядами) и контроль АД каждые 10—15 мин. Взять кровь для пер-

вичного исследования газов и показателей кислотно-основного состояния, уровня сахара и мочевины, электролитов, общего белка плазмы. Назначить клинический анализ крови — с оценкой количества эритроцитов, концентрации гемоглобина, гематокрита, содержания тромбоцитов, лейкоцитов и нейтрофильной формулы. При возможности провести токсикологический скрининг.

5. Если в первые 20—30 минут инфузионная терапия не дает положительного эффекта, то при наличии у больного адекватного самостоятельного дыхания или на фоне ИВЛ ему вводят натрия гидрокарбонат (из расчета — 200—250 мг/кг, либо, при возможности, дозу его определяют с учетом дефицита оснований) и катетерируют вторую вену (лучше подключичную или

Таблица 25

Инотропные и сосудодивные препараты быстрого действия
для терапии декомпенсации гемодинамики у детей

Препарат	Доза	Рецепторный эффект	Гемодинамический эффект	Комментарий
Допамин (ДА)	1—4 мкг/(кг·мин)	Допаминомиметический	↑ — почечный и чревной кровоток ↑ — диурез и натрийурез ± ЧСС ± АД ± МОК	Инфузия в центральные вены. Не сочетается с щелочными растворами, атропином (↑ ЧСС). Отрицательные сочетания: α-адреноблокаторы (↓ АД). Ингибиторы МАО (↑ эффекта в 10 раз) кальция хлорид (аритмия)
Допамин (ДА)	5—8 мкг/(кг·мин)	β-адреномиметический	± ЧСС ↑ АД ↑ УО ↑ МОК	Транзиторная гипергликемия
Допамин (ДА)	10 мкг/(кг·мин)	α-адреномиметический	↑ ЧСС ↑ АД ± УО ↑ МОК	Последствия артериолоспазма
Добутамин (Добутрекс, ДБ)	2,5—15 мкг/(кг·мин)	β-адреномиметический, эффект пропорционален дозе	↑ ЧСС ± АД ↑ УО ↑ МОК	Развитие тахифилаксии
Изадрин (Изопротеренол)	0,1—0,5 мкг/(кг·мин)	β-адреномиметический, выражен сосудорасширяющий эффект	↑ ЧСС ± АД ± УО ↑ МОК	Тремор, беспокойство; ацидоз снижает эффект препарата, гипокалиемия
Норадреналин	2—8 мкг/мин	> α-адреномиметик	± или ↓ ЧСС ↑ АД ± или ↑ УО ↑ МОК	Инфузия только в центральные вены!! Препарат выбора при отравлениях ингибиторами допамин-β-гидроксила- зы, трициклическими антидепрессантами*, седативными нейролептиками*
Мезатон	5—20 мкг/мин	селективный α-адреномиметик	± ЧСС ↑ АД ± УО ± МОК	Эффективен при артериальной гипотензии центрального генеза

↑ — увеличение, ↓ — снижение, ± — без изменения; * — при резистентности терминального отдела сосудистого русла используют комбинацию допамин + норадреналин

яремную — для получения возможности изме-
рять центральное венозное давление, ЦВД).

6. В центральную вену начинают микроструй-
ное введение инотропных и вазоактивных ве-
ществ быстрого действия (см. табл. 25) — ад-
реномиметиков — допамина (6—8 мкг/(кг·мин)),
и при неэффективности — добутамина (5—4
мкг/(кг·мин)). При артериальных гипотониях,

обусловленных медикаментозной комой препара-
тами выбора могут быть более селективные α-ад-
реномиметики (норадреналин — 2—8 мкг/мин
или мезатон — 5—20 мкг/мин). Все вазоактив-
ные лекарственные вещества вводят в изотони-
ческом растворе натрия хлорида на фоне продол-
жающейся инфузионной терапии. Их дозу тит-
руют — увеличивают или уменьшают, добиваясь

поддержания эффективного уровня артериального давления, контроль за которым продолжают осуществлять каждые 5—10 мин. Дозирование препаратов и их сочетание сугубо индивидуально у каждого больного. При лекарственных отравлениях обязательно следует учитывать возможные неблагоприятные фармакологические сочетания инотропных веществ быстрого действия и токси-кантов, которыми произошло отравление.

7. Артериальная гипотензия ниже 70 мм рт. ст., не поддающаяся терапии в течение 30 мин, требует перевода больного на ИВЛ, даже если у него нет дыхательных расстройств.

8. При отсутствии в течение 2 часов эффекта от проводимого лечения необходимо продолжить инфузионную терапию в первоначальном темпе, ориентируясь на динамику ЦВД, повторно корригировать метаболический ацидоз. Если ЦВД > 12 см вод. ст. и над легкими больного появились влажные хрипы, а для эффективности оксигенотерапии требуются повышающиеся концентрации кислорода, то на фоне снижения темпа внутривенных вливаний ребенку следует увеличить дозу инотропных препаратов с одновременным повышением положительного давления в конце выдоха (ПДКВ) при ИВЛ.

9. Как только АД удастся поддержать выше 70 мм рт. ст., больному проводят активную детоксикацию.

Ликвидация декомпенсированной артериальной гипотензии является первым шагом для того, чтобы обеспечить адекватную периферическую перфузию. Среди клинко-лабораторных признаков недостаточности тканевой перфузии, сохраняющихся при отсутствии артериальной гипотензии, обращают на себя внимание симптомы централизации кровообращения: низкая температура кожи конечностей, разница центральной и периферической температуры более 1,5°C, «мраморная» окраска кожи, симптом задержки заполнения капилляров ногтевого ложа, некомпенсированный лактат-ацидоз и, наиболее информативные, — олигурия и высокая относительная плотность мочи.

Крайней степенью расстройства периферического кровообращения при отравлениях является геморрагический синдром, обусловленный диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС). К его развитию предрасполагают сохраняющаяся гипоксемия и метаболический ацидоз, особенно при внутрисосудистом гемолизе на фоне отравлений гемолитическими ядами. Первыми симптомами повышенной кровоточивости в подобных случаях могут быть тромбоцитопенические кровотечения (экхимозы, микрогематурия), кровянистые сукровичные выделения из носа, затем к ним быстро присо-

единяется рвота «кофейной гущей» и, в конце концов, кровоточат места инъекций. На фоне продолжающейся инфузии растворов и инотропных препаратов ребенку назначают сосудорасширяющие вещества быстрого действия (нитропруссид натрия 0,5—5 мг/(кг·мин) в 5 % растворе глюкозы), проводят лабораторную диагностику наличия внутрисосудистого гемолиза (появление свободного гемоглобина в плазме крови больного, гемоглобинурия) и стадии ДВС. Лечение ДВС начинают со стадии гипокоагуляции. Если время свертывания в пределах 8—20 минут по Ли Уайту, определяются гипофибриногенемия, положительные тесты паракоагуляции, угнетение фибринолитической активности, появление в плазме крови продуктов деградации фибрина и фибриногена, диагностируют II ст. ДВС, терапия которой включает назначение гепарина (50—75 ед/кг внутривенно каждые 6 часов) и трансфузию свежезамороженной плазмы (10 мл/кг). Если сгусток крови не образуется на протяжении более 20 минут, снижен протромбиновый индекс, резко активирован фибринолиз, тесты паракоагуляции отрицательные, концентрация фибриногена плазмы менее 150 мг %, это свидетельствует о ДВС III ст., который корригируют последовательным повторным внутривенным введением контрикала (500 мг/кг) и свежезамороженной плазмы или свежезаготовленной крови (15—20 мл/кг). Одновременно, при необходимости проводят борьбу с внутрисосудистым гемолизом (ощелачивающая терапия, диуретики, при возможности гемосорбция). Применение сосудорасширяющих препаратов в этой стадии может быть лечебно-диагностической пробой. У детей с неликвидированной гиповолемией нитропруссид не только улучшит периферический кровоток, но может существенно снизить артериальное давление, что явится показанием к ускорению темпа внутривенной инфузии кровозамещающих растворов. Если же произойдет увеличение диуреза до 1 мл/(кг·ч) и повышение периферической температуры, то это будет свидетельствовать об адекватности периферического кровотока.

Итак, после того как проведено лечение аритмий с декомпенсацией кровообращения, артериальное давление у больного превышает 70 мм рт. ст. (на фоне инотропной поддержки или без нее) и ему продолжают проводить мероприятия по нормализации периферического кровотока и терапию ДВС, переходят к финальным лечебно-диагностическим мероприятиям периода первичной стабилизации — оценке тяжести неврологических расстройств и дифференциальной диагностике причин их возникновения.

Оценка тяжести неврологических расстройств

Выяснение степени угнетения или возбуждения ЦНС — третья задача начального осмотра больного. Неврологические расстройства чаще всего являются маркерами степени тяжести недостаточности дыхания и кровообращения, а на этапе стабилизации состояния больного оценка функции ЦНС важна для прогноза течения отравления, так как его окончательный исход тесно связан с продолжительностью и глубиной неврологических нарушений. Вместе с тем, у больных в коме необходима экстренная диагностика причин ее возникновения, так как отсутствие своевременной этиопатогенетической терапии или хирургического вмешательства может привести к необратимым изменениям ЦНС и к смерти мозга.

Глубокая кома с кардиореспираторными расстройствами, судорожный синдром и делирий также требуют срочной коррекции декомпенсированных витальных функций из-за гипоксии, которая дополнительно усугубляет повреждение ЦНС.

При первой ориентировочной неврологической оценке пострадавшего после начала мер по стабилизации дыхания и кровообращения врач должен последовательно получить ответ на следующие вопросы:

1. Не вызвана ли кома причинами, требующими более экстренного активного лечения, чем острое отравление (гипоксическая, метаболическая комы, синдром сдавления при черепно-мозговой травме, инфекционное поражение ЦНС)?

2. Каковы глубина и характер расстройства сознания и в каком направлении распространяется патологический процесс?

3. Нет ли у ребенка повышения внутричерепного давления и насколько оно опасно для жизни?

4. Насколько сопутствующий судорожный синдром вызывает расстройства дыхания и требует коррекции?

5. Какова природа делирия, как долго он продолжается и на каком этапе развития синдрома оглушения он возник?

Расстройство сознания у детей является одним из проявлений критических состояний различной этиологии. Для каждого возрастного периода характерны свои часто встречающиеся причины нарушения сознания. У детей первого года жизни при коме неясной этиологии к ним относятся первичные или вторичные повреждения ЦНС инфекционного генеза (серозные и бактериальные менингиты, энцефалиты, острый инфекционный токсикоз).

Тактически наиболее целесообразно считать, что любая спутанность сознания, «внезапно» появившаяся у предварительно здорового ребенка в возрасте 1—5 лет — результат острого отравления, а у ребенка старше 6 лет — вероятнее всего обусловлена черепно-мозговой травмой (ЧМТ).

У детей, в отличие от взрослых, достаточно редко встречается сочетание нескольких факторов, приведших к коме (например, ЧМТ и алкогольная интоксикация).

Вне зависимости от возраста при дифференцировке причин расстройств сознания должна быть соблюдена определенная иерархия диагностики: вначале обязательно исключают те, которые требуют наиболее экстренной помощи.

С позиций токсикологии прежде, чем поставить диагноз острого отравления, врач должен выполнить следующие диагностические и лечебные шаги:

— оценить степень гипоксии (гипоксемии) и ее корригировать;

— исключить наличие комы иной этиологии или начать лечение ребенка;

— выяснить, нет ли у ребенка синдрома сдавления мозга вследствие травматической эпидуральной гематомы или внутричерепного объемного процесса;

— исключить острое инфекционное поражение мозга и его оболочек.

В решении этих вопросов помогают детали анамнеза и сопоставление неврологических нарушений с симптомами со стороны других органов и систем.

Все предшествующие диагностические и лечебные мероприятия этапа стабилизации состояния направлены прежде всего на ликвидацию первого и важнейшего метаболического повреждения — гипоксемии и гипоксического поражения нервной системы. Другие метаболические расстройства могут быть обусловлены как непосредственным влиянием яда (таблица 26), так и возможными осложнениями вследствие органных повреждений (желудочно-кишечного тракта, печени, почек и др.), которые имели место или были вызваны этим ядом.

Второй группой метаболических расстройств, которая по своей неотложности требует коррекции на этапе стабилизации и сопровождается комой, являются гипогликемические и гиперосмотические состояния. В случае гипогликемии необходима более экстренная помощь. В связи с этим существует следующее правило: первым лабораторным биохимическим исследованием у детей раннего возраста должно быть исследование уровня сахара (глюкозы) крови и,

при необходимости, последующая его коррекция (необходимо отметить, что это правило справедливо и при оценке состояния у взрослых).

Третий тип метаболических расстройств, требующий экстренной коррекции на начальном этапе лечения, представляет метаболический ацидоз, часто сопровождающий развитие коматозных состояний при острых отравлениях. При клинико-лабораторных признаках метаболического ацидоза («мраморность» и цианоз кожи на фоне оксигенотерапии и введения инотропных препаратов, артериальная и мышечная гипотония, дефицит оснований крови — $BE < 7$ мэкв/л) следует скорректировать эти расстройства. Дозу гидрокарбоната натрия назначают из расчета 200 мг/кг или определяют по формуле:

$$BE \times 1/3 \text{ массы тела (кг)} = \text{мл } 5\% \text{ раствора } NaHCO_3$$

Коррекцию метаболического ацидоза следует проводить только при уверенности в отсут-

ствии гиповентиляционной ДН либо на фоне уже начатой ИВЛ.

В таблице 26 приведены наиболее часто встречающиеся виды расстройства гомеостаза, встречающиеся в токсикогенной фазе острых отравлений под влиянием специфического воздействия токсиканта.

Дифференциальный диагноз с травмой центральной нервной системы нередко является основной диагностической проблемой при острых отравлениях у детей. Это обусловлено тем, что, с одной стороны, ушиб мозга у ребенка может быть следствием незначительной, иногда даже не замеченной родителями травмы, с другой стороны, возможная в этих случаях эпидуральная гематома требует экстренной консультации нейрохирурга и, при необходимости, оперативного вмешательства. Заподозрить ЧМТ и подтвердить ее позволяют анамнез, наличие очаговой неврологической симптоматики (анизокория, птоз, односторонние судороги, двигательные расстройства), рентгенограмма костей

Таблица 26

Нарушения гомеостаза при острых отравлениях

	Гипоксия Дыхательный ацидоз	Дыхательный алкалоз	Метаболический ацидоз	$K_{пл} \downarrow$	$K_{пл} \uparrow$	$Ca_{пл} \downarrow$	Гипогликемия	Гипергликемия	$S_{осм. пл} \uparrow$
Этанол	±		+				+		++
Метанол			+++						++
Этиленгликоль			+++			+	+		++
Барбитураты	++		+						
Бензодиазепины	+		+						
Вальпроевая кислота						+			
СО	+		++						
Цианиды	++		++						
Дигоксин					+				
Инсулин							++		
Опиоиды	++				+				
Парацетамол			+					+	
Оральные антидиаб. ср-ва							++		
Сальбутамол			+	+				++	
Салицилаты		+	++					+	+
Теofilлин			++	++		+		++	
ТЦА	+		+						
Клофелин					+				
α-блокаторы					+		+		
Анаприлин				+					
Антихолинергические ср-ва								+	
Диазоксид					+				
Каптоприл					+				
Литий				++		+			
Соли бария				+					
Толуол						+			
Флуориды									

± — в крайне тяжелых случаях; + — обычно; ++ — типичные, значительные; +++ — наиболее выраженные.

череп, нейро-эхограмма (смещение М-эхо) и, при возможности, данные компьютерной томографии. При структурных повреждениях центральной нервной системы, требующих нейрохирургической диагностики, важно определить уровень поражения. Ответить на этот вопрос помогают основные клинические симптомы, суммированные в таблице 27.

У детей старше 1 года при неврологических расстройствах всегда следует исключать вирусный или бактериальный менингит и менингоэнцефалит. Отправной точкой для дифференциального диагноза в таких случаях является анамнез заболевания: наличие продромального периода, характерного для инфекционных заболеваний, постепенное ухудшение состояния, раннее появление признаков внутричерепной гипертензии (головная боль, повторные рвоты и пр.).

При физикальном осмотре выявляют симптомы повышенного внутричерепного давления и раздражения мозговых оболочек; при энцефалитах может быть очаговая неврологическая симптоматика. При этом у ребенка имеются клинко-лабораторные подтверждения наличия воспалительного процесса. Окончательный диагноз менингита подтверждают результатом исследования цереброспинальной жидкости, однако, спинно-мозговую пункцию следует проводить только по окончании этапа стабилизации состояния.

При острых отравлениях встречаются различные степени расстройств сознания — от

сомнолентности до терминальной комы, причем тяжесть нарушения сознания может прогрессировать (таблица 27).

Глубину расстройства сознания определяют по результатам оценки следующих неврологических функций: рефлекторной реакции на раздражение и боль, ширины зрачков и их реакции на свет, движения глазных яблок, положения конечностей и их двигательной активности. Косвенным показателем глубоких неврологических расстройств является стойкое снижение температуры тела ребенка (гипотермия).

У детей старше 1 года определение степени утраты сознания не представляет трудности. Ситуация затруднена при осмотре грудного ребенка, особенно первых двух месяцев жизни. В этих случаях ориентирами для оценки сознания могут служить реакции сосредоточения на звуковые и зрительные раздражители, эмоциональный ответ на положительные и отрицательные воздействия (мать, рожок с молоком, пошлепывание по щекам).

Оценка рефлекторной и болевой реакции позволяет разделить расстройства сознания на прекоматозное и кому и дифференцировать глубину последней. Прекома (сомнолентность, сопор) характеризуется сохранением ответа на боль, наличием глоточных и гортанных рефлексов (рвотного, кашлевого, глотательного).

При поверхностной коме (I) сознание уже полностью утрачено, но сохранена реакция на болевое раздражение в форме генерализованной

Таблица 27

Клинические проявления различных степеней тяжести неврологических расстройств

Степень тяжести	Реакция на боль, рефлексы	Глазные симптомы	Положение конечностей	Дыхание	Кровообращение	Уровень повреждения
Сомнолентность, сопор	Адекватная, сохранены	Зрачки узкие, реакция на свет (+)	Произвольные движения	Чейн-Стокса	Тахикардия, нормотензия	Зрительный бугор
Кома I	Полунаправленная, сохранены	Зрачки средней величины, реакции нет. Ротационные движения глазных яблок.	Декортикационное положение	Центральная гипервентиляция	Тахикардия, артериальная гипертензия	Средний мозг
Кома II	Реакции на боль нет, может быть опистотонус. Рефлексов нет	Точечные зрачки без реакции на свет, движений глазных яблок нет	Децеребрационная ригидность	Нормальное дыхание с периодическим центральным апное	Тахикардия или брадикардия, умеренная артериальная гипотензия	Мост
Кома III	Реакции на боль и рефлексов нет	Широкие, фиксированные, без реакции на свет зрачки	Мышечная атония	Брадиное, поверхностное	Брадиаритмия, декомпенсированная артериальная гипотензия	Продолговатый мозг

Причины и характер неврологических расстройств при острых отравлениях у детей

Характер нарушений	Токсиканты
Неврологические расстройства	
Угнетение сознания	<p>Яды-депрессанты:</p> <p>барбитураты, фенотиазины, этанол, антигистаминные препараты, антихолинергические средства, опиаты.</p> <p>Адренонегативные средства:</p> <p>клофелин, метилдофа.</p> <p>«Гипоксанты»:</p> <p>СО, цианиды, H_2S, метгемоглобинообразователи.</p> <p>Неизвестный механизм действия:</p> <p>бромиды, паракват, дисульфирам, соли лития, фенциклидин, бутадиион, салицилаты, гипогликемизирующие средства.</p>
Судороги	<p>Психотропные средства:</p> <p>ТЦА, соли лития, ингибиторы МАО, нейролептики, опиаты, бензодиазепины, дифенин, противорвотные, антигистаминные, карбамазепин.</p> <p>Наркотические агенты:</p> <p>спирты, амфетамины, эфедрон, кокаин, опиаты.</p> <p>Органотропные средства:</p> <p>дигоксин, метотрексат, лидокаин, эуфиллин, хинин, камфора, НПВС.</p> <p>Растения:</p> <p>лобелия, аконит, рододендрон.</p> <p>Пестициды:</p> <p>карбофос, ХОС, таллий, стрихнин, мышьяк, фосфат цинка.</p> <p>Металлы:</p> <p>медь, свинец, никель, марганец.</p> <p>Промышленные агенты:</p> <p>СО, CS_2, H_2S, цианиды, углеводороды, галогеноводороды.</p>
Двигательные расстройства	
Мышечная ригидность:	антипсихотические нейролептики, α -метилдофа, каптоприл, дифенин, резерпин, цианиды, марганец.
Дискинии:	амиодарон, барбитураты, бензодиазепины, вальпроат натрия, дифенин, литий, карбамазепин, пиперазин, органические соединения ртути.
Хореоподобный синдром:	кортикостероиды, литий, оральные контрацептивы, антипаркинсонические средства, противоэпилептические средства, амфетамины.
Миоклонус:	антиконвульсанты, висмут, бензодиазепины, ТЦА, ДДТ, свинец, ртуть, этанол.
Миофибрилляции:	ФОС, карбаматы, кокаин, кофеин, амфетамин, укус паука «черная вдова», укус скорпиона.
Делирий и психоз	
Делирий:	антихолинергические, антигистаминные средства, циметидин, амантадин, лидокаин, салицилаты, алкогольная абстиненция.
Психоз:	амфетамины, кокаин, кофеин, ЛСД, фенциклидин, мескалин, псилоцибин.

реакции или в виде ненаправленных движений: есть рефлекторный ответ на раздражение слизистой рта, глотки и гортани.

При глубокой коме (II) болевые стимулы не вызывают реакцию или сопровождаются опистотонусом. Одновременно утрачены глоточные и гортанные рефлексы, что чревато незамеченной регургитацией и аспирацией.

При терминальной коме (III) вызываются только спинальные рефлексы, отсутствует мышечный тонус, нарушены кровообращение и дыхание.

Ширина зрачков и их реакция на свет имеет значение только для больных в коме. Эти симп-

томы отражают глубину угнетения нервной системы, его причины и прогноз.

Узкие (2—3 мм) зрачки с активной реакцией типичны для легкой степени комы и отражают прогностически благоприятный признак при метаболических (не гипоксических) расстройствах.

Точечные зрачки с ослабленной реакцией на свет могут быть результатом повреждения Варолиева моста или комы при отравлениях барбитуратами, фенотиазинами, опиатами и спиртами в период ранней токсикогенной фазы.

Средних размеров зрачки (4—5 мм), не реагирующие на свет, — свидетельство поражения среднего мозга.

Широкие фиксированные, не реагирующие на свет зрачки — прогностически неблагоприятный признак гипоксического повреждения ствола мозга. При оценке этого симптома нужно учитывать, что такое состояние зрачка может быть при отравлениях бензодиазепинами, холинолитиками и адреномиметиками.

При коме также важна оценка движения глазных яблок.

Поверхностная кома, не сопровождающаяся структурными изменениями мозга, сочетается с ротационными движениями глазных яблок.

При токсических и метаболических нарушениях рефлексорные движения глазных яблок часто исчезают, что особенно характерно для передозировки седативных препаратов. Утрата окулоцефальных и окуловестибулярных рефлексов с сохранением реакции зрачков на свет — признак метаболической энцефалопатии.

При оценке двигательной реакции обращают внимание на положение конечностей больного и мышечный тонус. Выделяют три положения, каждое из которых характеризует определенный уровень поражения мозга.

Декортикационная ригидность — руки согнуты в локтевых суставах и приведены, а ноги разогнуты — свидетельство диффузных нарушений в коре головного мозга и ее связей со зрительным бугром.

Децеребрационная ригидность — ригидное разгибание и пронация рук и вытянутые, разогнутые во всех суставах ноги — признак среднечеребральных расстройств. Последняя часто наблюдается при метаболических комах (синдром Рея, гипогликемическая кома). Наиболее неблагоприятна вялая кома, развивающаяся при поражении всех корковых и стволовых структур. Это состояние типично для тяжелых отравлений седативными препаратами.

Следует тщательно оценивать температуру тела, и при наличии гипотермии необходимо проводить ее терапию у любого ребенка в коме, т. к. снижение температуры тела до пороговых (32°C) и критических цифр (менее 30°C) является крайне серьезным фактором, осложняющим отравления депрессантами ЦНС, кардиотоксическими средствами, инсулином и гипо-

гликемизирующими средствами, этанолом (см. таблицу 28).

При гипотермии прогрессирует кома, развиваются циркуляторно-метаболические нарушения (шунтирование крови, увеличение МОК и работы сердца, угнетение печеночного метаболизма, возникают гемоконцентрация и гиперкатехоламинемия), замедляется моторика кишечника, что сопровождается задержкой эвакуации свободного или связанного с сорбентом яда из него. При снижении температуры тела до 32°C возникает нарушение сознания, которое переходит в кому при $t\ 27^{\circ}\text{C}$. Глубокая гипотермия сопровождается снижением базального метаболизма, усугублением гипогликемии и развитием метаболического ацидоза, в результате чего возникают артериальная гипотензия, брадикардия и аритмии вплоть до фибрилляции желудочков. На ЭКГ отмечают синусовую брадикардию, увеличение интервалов PR и Q-T, комплекса QRS, мерцание предсердий, подъем сегмента S-T выше изолинии.

С учетом перечисленных осложнений, профилактика и терапия гипотермии является одной из важнейших задач периода стабилизации состояния. Их осуществляют за счет постепенного согревания ребенка с помощью ванн, проведением оксигенотерапии увлажненным подогретым кислородом, промыванием желудка теплой жидкостью. Согревание должно быть тем медленнее, чем ниже был исходно зарегистрированный уровень гипотермии.

Оценка перечисленных неврологических симптомов и симптомокомплексов в динамике позволяет определить степень и направленность изменения патологического процесса, вызвавшего неврологические нарушения, что влияет на выбор лечебно-тактических решений. Для экстренной неврологической прогностической оценки больного в коматозном состоянии, особенно при диффузных поражениях инфекционного и токсико-метаболического происхождения, а также для выделения больных, нуждающихся в инвазивной терапии, полезна шкала ком Глазго (Rogers M. et. al., 1990). Данные, требующиеся для нее, всегда могут быть

Таблица 28

Соединения, отравление которыми сопровождается развитием гипотермии

Нарушение восприятия холода	Угнетение центра терморегуляции	Увеличение теплоотдачи	Угнетение углеводного обмена
опиаты, этанол, седативно-гипнотические средства, СО, гипогликемизирующие средства	фенотиазины, общие анестетики, этанол, опиаты, СО, барбитураты	альфа-адреноблокаторы, фенотиазины, холиномиметики, бета-адреномиметики, этанол	препараты, понижающие уровень глюкозы в крови

получены в неотложной ситуации любым медицинским персоналом, недостаточно квалифицированным в неврологии, но способным оценить витальные функции (см. таблицу 29). Шкала имеет два преимущества над более тщательным неврологическим осмотром: простота и целенаправленность, что позволяет использовать ее для учета динамики состояния ребенка. Важность оценки состояния сознания по шкале Глазго при острых отравлениях у детей была подтверждена в обширном исследовании B. Chan и P. Gaudry (1993).

Оценка по шкале Глазго менее 9 баллов подтверждает наличие очень тяжелого повреждения ЦНС, необходимости обеспечения свободной проходимости дыхательных путей и ИВЛ. Эти больные имеют плохой прогноз и считаются потенциальными кандидатами для постоянного контроля внутричерепного давления и для мониторинга показателей гемодинамики. Дети с более высокой оценкой по шкале в основном выздоравливают.

Внутричерепная гипертензия (ВЧГ) является вторым фактором, от которого зависит характер терапии неврологических расстройств. Клинические проявления этого состояния определяются возрастом ребенка. У грудных детей о повышении внутричерепного давления свидетельствуют выполненный или выбухающий и пульсирующий большой родничок, увеличение размеров головы, расхождение швов черепа, набухание подкожных вен головы, тахикардия, артериальная гипертензия. У детей более старшего возраста пред-

вестниками повышающегося внутричерепного давления являются головная боль, рвота, брадикардия. В любом возрасте появление децеребрационной ригидности и стволовых расстройств дыхания — признак чрезмерной внутричерепной гипертензии. При ее продолжительности более суток диагностике ВЧГ помогает офтальмологический осмотр глазного дна, во время которого у больного выявляют отек диска зрительного нерва.

ВЧГ опасна из-за возможности тенториального или окципитального вклинения мозга. Симптомами тенториального вклинения мозга и высокого внутричерепного давления являются признаки повреждения третьей пары черепно-мозговых нервов (одностороннее расширение зрачка без реакции на свет) и сужение глазной щели на этой же стороне. Внутричерепная гипертензия при острых отравлениях чаще всего является результатом отека-набухания мозга (ОНМ) гипоксического или метаболического, реже токсического (отравления свинцом, витамином А) генеза. Терапия его является обязательной составляющей лечения на этапе стабилизации. Помимо мероприятий по поддержанию адекватных состоянию больного вентиляции или умеренной гиповентиляции, оксигенации и стабилизации гемодинамики, она включает в себя дегидратацию с помощью гиперонкотических, гиперосмотических диуретиков (маннитол — 0,25—0,5 г/кг, внутривенно в 10% растворе) и салуретиков; в остром периоде назначение кортикостероидов (дексазона — 0,3—0,6 мг/кг ежедневно).

Таблица 29

Шкала ком Глазго

Признаки	Реакция	Оценка
Движение глазных яблок	Никакой реакции	1
	На боль	2
	На слово	3
	Осознанная	4
Словесная реакция	Никакой реакции	1
	Непонятные звуки	2
	Неосознанные слова	3
	Дезориентированная речь	4
	Ориентация в пространстве	5
Двигательные реакции и положение	Никакой реакции	1
	Децеребральная ригидность	2
	Декортикационная ригидность	3
	Чрезмерное разгибание	4
	Локализация боли	5
	Ответ на команды	6
Суммарная оценка		

Таблица 30

Средства для устранения судорог при острых отравлениях

Яды	Препарат	Доза	Побочные эффекты	Комментарий
ФОСы, ХОС, этанол. Неизвестная этиология судорог	Диазепам (седуксен)	0,3 мг/кг или 2,5 мг/мин	Угнетение дыхания, артериальная гипотензия	Усиление дыхательных расстройств на фоне барбитуратов
Опиаты, ксантины, антигистамины, антихолинергические средства. Судороги с ВЧГ	Гексенал, тиопентал	5—10 мг/кг или 1 мг/(кг·ч); 10—20 мг/кг в/в	Угнетение дыхания, артериальная гипотензия, брадиаритмия	Чрезмерная кумуляция при барбитуровой коме > 24 часов
Нейролептики, атропин. Постгипоксические судороги	Оксибутират натрия (γ-оксимасляная к-та, ГОМК)	100—150 мг/кг медленно или 20 мг/(кг·ч) в/в	При длительном применении — гипокалиемия	
	Фенитоин (дифенин)	15—20 мг/кг в/в	Артериальная гипотензия, брадиаритмии	Максимально допустимая скорость введения — 40 мг/мин
Атропин, ксантины. Судороги с ВЧГ	Магния сульфат	в/м 25% р-р, в/в 6% р-р 50 мг/кг	Угнетение дыхания	В/в скорость — не более 1 мл в мин.
Стойкий судорожный синдром	Миорелаксанты + ИВЛ		«Косметическая» терапия не изменяет судорожную активность	Проводить на фоне противосудорожных средств
Изониазид, тубазид	Пиридоксин	от 70 до 357 мг/кг; средняя доза 150 мг/кг	Одышка, постуральные реакции кровообращения, периферическая нейропатия	В качестве растворителя использовать изотонический р-р натрия хлорида

Кратковременное снижение внутричерепного давления дает барбитуровая кома.

Судороги — одно из наиболее частых проявлений тяжелых отравлений у детей. Обычно они обусловлены гипоксическим или токсическим повреждением центральной нервной системы и отеком-набуханием мозга. Также они могут быть результатом отравлений судорожными ядами.

При судорогах всегда основное внимание должно быть уделено прежде всего диагностике и устранению дыхательной недостаточности и недостаточности кровообращения, так как если есть признаки гипоксии, то она может быть не только причиной судорожной активности, но и ее следствием. Если нет условий или необходимости для интубации трахеи и ИВЛ, то сразу после купирования судорог ребенку очищают дыхательные пути, начинают оксигенотерапию и придают устойчивое положение на боку, что уменьшает вероятность регургитации. Судорожный пароксизм в этих случаях снимают препаратами, не вызывающими угнетение дыхания. Одновременно начинают меры по лечению отека мозга и устранению ацидоза, возникающего при судорожном синдроме.

При отравлении судорожными ядами необходим дифференцированный подход к терапии, так как противосудорожные препараты могут

усугублять действие принятого яда (см. таблицу 30).

При острых отравлениях у детей относительно реже, чем у взрослых, встречаются возбуждение, бред, галлюцинации. Они характерны для отравлений М-холинолитиками, антигистаминными препаратами и амфетаминами (см. таблицу 30). Различают их по проявлениям медиаторных синдромов: «антихолинергического» и «адренергического». Ажитацию и галлюцинации снимают бензодиазепинами и галоперидолом (0,1—0,2 мг/кг), при отравлениях антихолинергическими препаратами — применяют галантамин (нивалин) или аминостигмин. Однако чаще всего на этапе стабилизации состояния эти виды нарушения сознания специальной терапии не требуют.

Таким образом, этап стабилизации состояния или первой врачебной помощи у детей при острых отравлениях тяжелой степени, как минимум, включает в себя следующую последовательность лечебных мероприятий:

— обеспечение адекватного газообмена и его поддержание (терапия и профилактика гипоксии и гиперкапнии) — свободная проходимость дыхательных путей, оксигенотерапия, при необходимости, ИВЛ;

— обеспечение и поддержание эффективной гемодинамики — доступ к вене и экстренное

лечение аритмий с СМСВ, ликвидация гиповолемии (инфузия кристаллоидных растворов со скоростью — 40 мл/(кг·ч)), введение ех jvап-tibus 100 мг/кг глюкозы в виде 20% раствора, коррекция декомпенсированного метаболического ацидоза (внутривенно растворы натрия гидрокарбоната), выбор инотропных и вазоактивных препаратов быстрого действия и титрование их доз при назначении;

— начало терапии отека-набухания мозга, внутричерепной гипертензии и профилактика синдрома вклинения мозга — ИВЛ в режиме гипервентиляции (либо 2 МОД, либо достиже-

ние p_aCO_2 — 28—30 мм рт. ст.), внутривенно 10% раствор альбумина (1 г/кг) и 10% раствор маннитола (0,5 г/кг) или лазикс (1—2 мг/кг болюсно), дексазон 0,2—0,4 мг/кг и затем 0,1—0,2 мг/кг каждые 6 часов в течение двух суток, при ОНМ, осложненном судорогами — в течение 12—24 часов проведение барбитуровой комы (гексенал — 5—8 мг/(кг·ч));

— противосудорожная терапия;

— контроль баланса жидкости, почасового диуреза, осмолярности и электролитов крови и мочи, кислотно-основного состояния крови.

Глава 8.

Удаление невсосавшегося яда

Удаление невсосавшегося яда — первый компонент терапии отравлений. После стабилизации состояния больного мероприятия по уменьшению абсорбции яда наиболее эффективны в первый час после его приема. Они включают в себя назначение рвотных средств, промывание желудка, энтеросорбцию, использование слабительных и лаваж кишечника.

Рвотные средства и рефлекторная стимуляция рвоты

Рвотные средства и рефлекторная стимуляция рвоты — самый доступный способ опорожнения желудка и удаления яда при его приеме внутрь. Рвоту следует вызвать как можно скорее, так как она является основой доврачебной помощи при острых отравлениях у детей. К ней следует также прибегать и при оказании медицинской помощи. При отравлениях ягодами, грибами и крупными таблетками более целесообразно первоначально вызвать рвоту, поскольку их кусочки могут не пройти через зонд. Наиболее просто стимулировать рвоту рефлекторным раздражением корня языка, но таким образом эффект достигают только у 1/3 детей раннего возраста. Рвоту можно вызвать, если дать ребенку 1—2 столовые ложки рапы — концентрированного раствора пищевой соли (2—4 чайных ложки на стакан теплой воды). Раздражение слизистой оболочки желудка, кроме того, приведет к спазму пилорического сфинктера и этим задержит поступление яда в кишечник, но эффект концентрированного раствора натрия хлорида у детей не всегда предсказуем и небезопасен. Как рвотное средство может быть использован порошок горчицы (1—2 чайные ложки на стакан теплой воды).

В начале XX века у зарубежных токсикологов приобрел популярность сироп рвотного корня (*symplicus radicis Ipecacuanhae*) как панацея при острых отравлениях у детей. Благодаря содержанию алкалоида-эметина он продуцирует рвоту как за счет прямого раздражающего действия на слизистую желудка (первичный механизм действия), так и стимуляции рвотного центра через хеморецепторы триггерной зоны. Препарат целесообразно назначать детям старше 6 мес. Дозы: 10 мл — до 1 года; 15 мл — до 3 лет; 30 мл — старше 3-х. Для того чтобы ипекакуана вызвала эффективную рвоту, ребенок предварительно должен выпить допол-

нительное количество жидкости (120—240 мл). Возможно, в этих случаях предпочтительна вода или щелочное питье, а не молоко, которое снижает эффективность рвотного корня. У ребенка в возрасте 1 года сироп рвотного корня вызывает рвоту примерно через 16 мин. При отсутствии эффекта через 30—60 минут дозу можно повторить. Наиболее важным фактором, влияющим на эффективность этой процедуры, особенно у детей, является время от приема яда до «освобождения» желудка. Исключение составляют отравления ТЦА, при которых резко удлиняется время опорожнения желудка (до 24 часов). Чем меньше возраст ребенка, тем яд быстрее покидает желудок, и тогда не будет эффекта от сиропа рвотного корня и промывания желудка. В 60-е годы считалось, что применение сиропа рвотного корня предпочтительнее и эффективнее промывания желудка, но исследования середины 80-х годов продемонстрировали, что лучший способ опорожнения желудка — лаваж большим количеством жидкости через зонд с широким просветом. Возможно, этим фактом объясняется то, что по данным мировой статистики (Krenzelok E. P., 1995) частота использования рвотного корня при острых отравлениях у детей снизилась с 15% в 1985 году до 4,3% в 1992 году.

Назначение рвотных средств или рефлекторный вызов рвоты противопоказаны при отравлениях бензином, керосином, скипидаром, сильными кислотами или щелочами, фенолом, крезолом и другими веществами, повреждающими слизистые оболочки, из-за опасности перфорации стенок желудка и попадания рвотных масс, содержащих эти вещества, в дыхательные пути. Рвоту ни в коем случае нельзя вызывать у детей с расстройствами сознания из-за опасности аспирации и бронхопневмонии. Она опасна при отравлении кардиотоксическими «хрононегативными»

ядами, так как усиливает тонус блуждающего нерва и брадикардию.

Спонтанная или вызванная рвота не исключает последующего промывания желудка.

Промывание желудка

Промывание желудка является обязательной составной частью первой врачебной помощи при приеме яда внутрь. Практически можно считать, что при острых отравлениях противопоказания к этой манипуляции не существует. Ее следует временно отложить у детей с судорожным синдромом, декомпенсированной недостаточностью кровообращения и дыхания до момента стабилизации состояния ребенка. Если больной в коме, ему перед промыванием желудка необходимо предварительно интубировать трахею (после инъекции атропина, если к нему нет противопоказаний).

При отравлениях ядами, прижигающими или повреждающими слизистую оболочку желудка или пищевода, промывание желудка возможно только в ранние сроки после приема яда (первые десятки минут) из-за опасности перфорации зондом измененной стенки этих органов. При отравлениях ядами, снижающими тонус гладкомышечных сфинктеров (барбитураты) промывание желудка следует

делать в первые 2—3 часа после приема яда. В более поздние сроки лучше проводить только отсасывание желудочного содержимого. Следует помнить, что через 4—6 часов у таких больных происходит расслабление кардиального жома, что способствует регургитации. В ряде случаев необходимо производить повторные промывания желудка с интервалами 2—3 часа. Такая необходимость возникает по следующим причинам:

1) некоторые препараты, используемые для инактивации яда в желудке, обладают временным антитоксическим действием (танин), поэтому их надо своевременно удалять и заменять другими веществами;

2) если яд был в таблетках, то их остатки могут находиться в складках слизистой желудка еще 24—48 часов, постепенно растворяясь;

3) некоторые яды (алкалоиды, слабые основания) из кровеносного русла могут вновь поступать в желудок, задерживаясь в нем

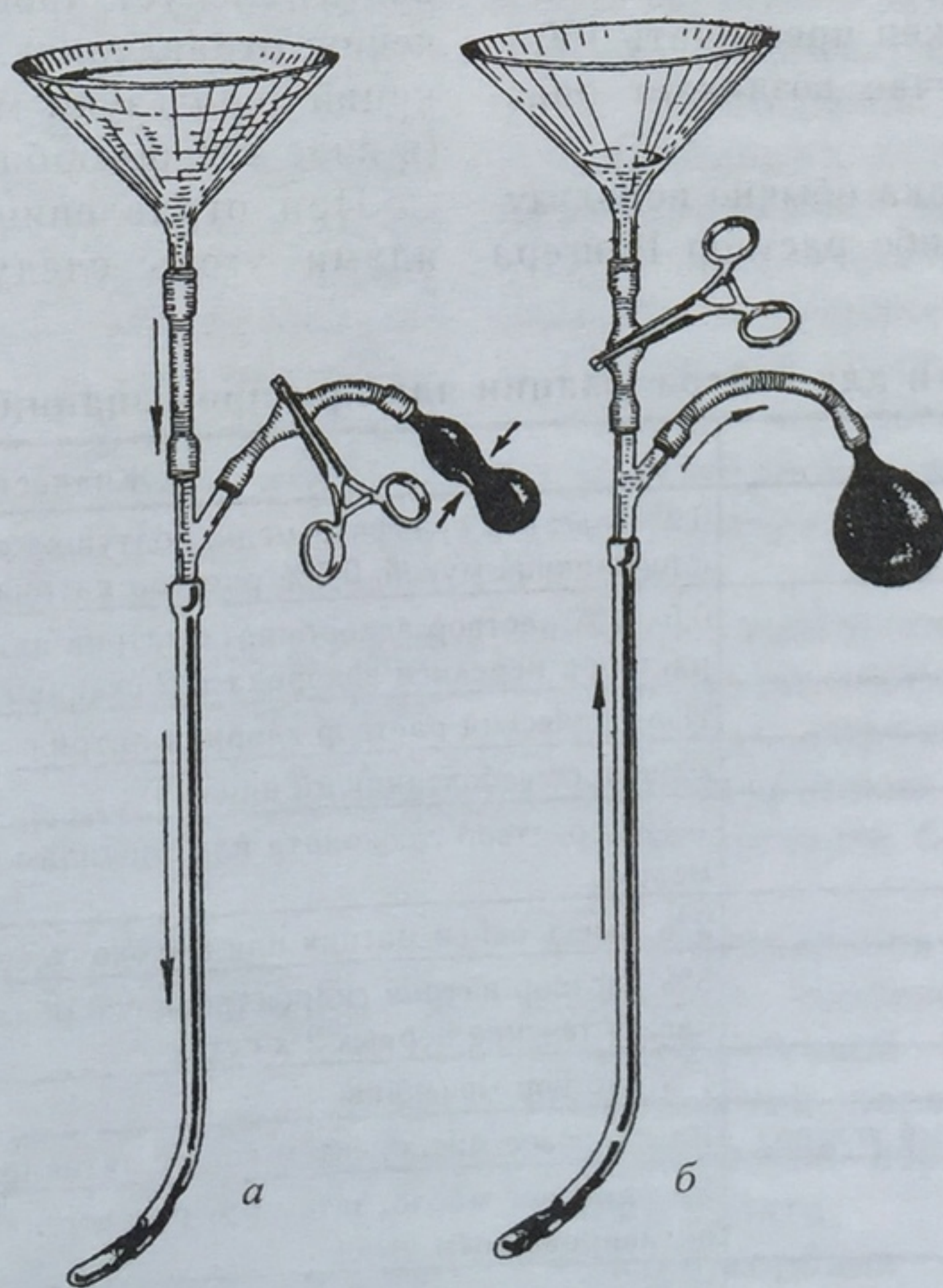


Рис. 4. Желудочный зонд в модификации Е. А. Мошкина

на некоторое время, а затем повторно всасываться. Поэтому при отравлениях анальгином, бутадioneм, ФОС, резерпином, никотином, морфином, кодеином производят повторные промывания желудка. При всех отравлениях предпочтительно орогастральное зондирование из-за возможности использовать более толстый зонд, положение которого необходимо часто менять. Глубину его введения определяют по расстоянию от края зубов до мечевидного отростка грудины. Очень удобно использовать при лечении отравлений желудочный зонд в модификации Е. А. Мошкина (рис 4). Суть модификации состоит в том, что к зонду параллельно воронке через тройник подсоединяют резиновую грушу. С ее помощью можно перемешивать введенную в желудок жидкость и вымыть остатки лекарственного препарата из складок слизистой, а также активно отсасывать желудочное содержимое.

Количество жидкости, необходимой для промывания желудка, зависит от возраста больного, характера и дозы отравляющего вещества. Обычно промывают до чистых промывных вод, порциями по 30—50 мл, но общий объем не должен превышать 2—3 л. В раннем возрасте надо тщательно учитывать соотношение между количеством жидкости, взятой для промывания желудка ребенка, и объемом полученных обратно вод. Объем жидкости, задержавшейся в желудке больного, не должен превышать 150—200 мл, в противном случае возникает опасность водного отравления.

Для промывания желудка обычно используют водопроводную воду либо раствор Рингера

со слабым (0,1%) раствором перманганата калия. Чистая вода чаще всего является жидкостью выбора. Лишь в ряде случаев отравления требуют промывания «специфическими» жидкостями (табл. 31). Такие цветные растворы, как молоко, фруктовые соки затрудняют оценку эффективности промывания, так как в них могут быть не видны фрагменты окрашенных таблеток.

Перед промыванием желудка и по окончании процедуры для сорбирования оставшегося в нем яда необходимо ввести через зонд активированный уголь (АУ) — энтеросорбент. Назначение АУ следует считать оправданным, поскольку применение рвотных средств и промывание желудка не гарантирует полную эвакуацию содержащегося в желудочно-кишечном тракте яда. В настоящее время в Европейских странах активированный уголь и его разновидности являются основным средством оказания первой помощи при острых отравлениях. Энтеросорбцию проводят в сочетании с промыванием желудка и хирургическими методами детоксикации.

Активированный уголь связывает соединения с молекулярной массой от 100 до 1000 дальтон. К ним относятся многие лекарственные препараты и токсины, поэтому сформировалось мнение, что назначение АУ (или иного адсорбента) следует проводить при всех, без исключения, отравлениях. При большинстве интоксикаций используют многократное назначение АУ (в виде энтеросорбции).

При отравлении быстро всасывающимися ядами уголь следует назначить как можно

Таблица 31

Жидкости для нейтрализации яда при промывании желудка

Яды	Жидкости
Йод	0,2% раствор сульфата меди; болтушка с картофельным крахмалом или с пшеничной мукой; 0,5% раствор натрия тиосульфата
Калия перманганат	0,5—1% раствор аскорбината натрия или раствор: 2 л воды + стакан 3% раствора перекиси водорода + 2 стакана 3% раствора уксусной кислоты
Серебра нитрат	Изотонический раствор хлорида натрия
Щелочи, нашатырный спирт	молоко со взболтанными яйцами
Щавелевая кислота	1—2% раствор глюконата или хлорида кальция; молоко со взболтанным мелом
Кислоты	2% взвесь окиси магния или молоко со взболтанными яйцами
Метиловый спирт	3% раствор натрия гидрокарбоната, обильное промывание каждые 2—3 часа в течение первых 2-х суток
Формалин	1% раствор мочевины
Бензин, керосин, четыреххлористый углерод	Вазелиновое масло, затем вода с активированным углем
Скипидар, ХОС	Вазелиновое масло, затем 5% раствор натрия гидрокарбоната с активированным углем
Фенол	Растительное масло с яичным белком, затем 10% раствор глицерина с активированным углем, окисью магния, глюконатом кальция
Тетраэтилсвинец, альдегиды	2% раствор натрия гидрокарбоната

скорее. Например, при отравлениях барбитуратами средней длительности действия (барбитамил, этаминал натрия) прием угля в течение первых 30 минут обеспечивает хороший терапевтический эффект. Назначение его через час уже мало эффективно. При отравлениях медленно всасывающимися ядами (люминал) прием угля дает гораздо лучший результат. Особо следует подчеркнуть важность повторных назначений активированного угля для прерывания циркуляции ядов, особенно при отравлении препаратами, которые совершают энтерогепатический и особенно энтеро-энтеральный циклы (имизин, амитриптилин, гликозиды наперстянки и др.).

Степень связывания сорбента и лекарственного препарата зависит от следующих факторов.

Со стороны токсического вещества:

- от токсико-кинетических характеристик ядовитого соединения (максимальный эффект энтеросорбции наблюдается при отравлении соединениями с нелинейными характеристиками токсикокинетики, низким клиренсом, малым объемом распределения, низкой степенью связи с белками и наличием энтеро-гепатического или энтеро-энтерального циклов перераспределения);
- от аффинности яда к энтеросорбенту (полярности молекулы токсина, наличия функциональных групп в его молекуле, гидрофобности или гидрофильности токсиканта). Есть соединения, которые современные применяемые в медицине АУ не связывают вовсе (ряд металлов, например, свинец, литий, бор; некоторые токсические соединения, например, борную кислоту, малатион, ДДТ, сульфат железа, цианиды, крепкие кислоты, этанол и лекарственные препараты, например тобрамицин);
- от скорости резорбции ядовитого соединения, связанной с его физико-химическими характеристиками (липофильные свойства, рК, и т. д.);
- от доз принятого яда и примененного энтеросорбента и их соотношения.

Со стороны организма:

- от состояния моторики кишечника;
- от интенсивности кровотока в желудке и кишечнике;
- от фазы токсического процесса (когда назначен сорбент: в период распределения или элиминации).

В нашей стране применяют сорбенты различных марок. Основными представителями энтеросорбентов, разрешенных к клиническому применению, являются карболен, актилен,

полифепан и паста лигносорб. Два последних соединения — полимеры гидролизованного лигнина, которые, наряду с развитой внутренней структурой, имеют поверхность, содержащую функциональные группы, обеспечивающие высокие сорбционные свойства этих препаратов.

Дозы энтеросорбентов. АУ назначают из расчета 1 г/кг массы. Таким образом, доза для детей (3—16 лет) составляет 25—50 г, для взрослых — 50—100 г. Суточная доза лигнин-содержащих препаратов составляет 0,1—0,5 г/кг массы. Считают, что в среднем объем сорбента должен в 10 раз превышать объем принятого яда. Обычно, порошок сорбента, необходимый для проведения энтеросорбции, размешивают в воде (в среднем в соотношении 1:4) и вводят через зонд или дают выпить (Ellenhorn M., Barceloux D., 1988).

АУ или иной сорбент может быть назначен однократно или многократно (энтеросорбция). Для максимального развития эффекта энтеросорбции АУ первоначально назначают в полной дозе, чтобы заполнить тонкий кишечник и тем самым избежать полного насыщения (сатурации) сорбента. Затем АУ применяют в режиме поддерживающего введения из расчета 12 г в час (или с интервалами через 2—6 ч). Для усиления эвакуации комплекса яд — сорбент назначают слабительные средства или препараты, усиливающие перистальтику кишечника (метоклопрамид, мотилиум, прозерин), если для их назначения нет противопоказаний.

При назначении энтеросорбентов следует соблюдать следующие предосторожности:

- Суспензия угля (или другого сорбента) должна быть тщательно перемешана перед употреблением во избежание образования конгломератов в желудочно-кишечном тракте.
- При назначении пероральных антидотов (например, ацетилцистеина при лечении отравлений парацетамолом, или десферала при отравлении железом) энтеросорбция может отчасти блокировать действие антидота.
- При отравлении коррозивными ядами назначение сорбентов нецелесообразно из-за неэффективной адсорбции этих ядов и трудностей последующей эндоскопической диагностики поражений желудочно-кишечного тракта.
- Энтеросорбция в целом является динамическим процессом и состоит из адсорбции и десорбции, поэтому после назначения энтеросорбента следует добиваться его

выведения, т. к. со временем развивается разобщение яда и сорбента (десорбция). Это особенно важно соблюдать при отравлении соединениями, которые вызывают снижение моторики кишечника (например, клофелином, амитриптилином и т. д.), а также в тех случаях, когда отравлению сопутствует гипотермия, или когда в составе инфузионной терапии применяют соединения, повышающие тонус сфинктеров ЖКТ или блокирующие перистальтику кишечника (например, норадреналин).

- Назначение энтеросорбента может вызывать запор, если этот сорбент назначен без слабительного средства или другого соединения, препятствующего развитию илеуса. В качестве слабительных предпочтительно использовать сорбитол или магния сульфат. Препараты, содержащие натрий, не рекомендуют назначать больным с недостаточностью кровообращения, артериальной гипертензией и недостаточностью функций почек, а также при отравлении коррозивными ядами, при диарее, нарушениях водно-электролитного равновесия, динамической непроходимости кишечника.

- При сопутствующей энтеросорбции рвоте назначают противорвотные средства.

Осложнения энтеросорбции:

- Динамическая либо механическая непроходимость кишечника, требующая хирургического вмешательства (Vale A., 1980).
- Регургитация энтеросорбента в легкие у больных, находящихся в состоянии сомноленции, сопора или комы. Описан случай ателектаза легких конгломератами сорбента у ребенка восьми месяцев после промывания желудка с энтеросорбентами (Pollack M. et al., 1981).
- Проникновение энтеросорбента в средостение и в легкие, вследствие разрыва пище-

вода при попытке промывания желудка. F. Justiniani с соавт. (1985), описал развитие «угольной» эмпиемы плевры, которая развилась спустя 4 недели, вследствие перфорации пищевода зондом при промывании желудка.

Профилактика осложнений:

- Профилактика вагусных рефлексов (предварительно назначить атропин, если позволяет клиника отравления).
- Усилить моторику кишечника (назначить метоклопрамид или мотилиум).
- Провести профилактику рвоты (назначить ондансетрон, китрил, метоклопрамид или галоперидол; соответствующий препарат выбирают в зависимости от состояния больного).

Относительная простота и дешевизна, быстрое наступление эффекта на фоне высокого системного клиренса яда при энтеросорбции обеспечили ее преимущества перед другими методами детоксикации.

При отравлении некоторыми ядами проведение энтеросорбции по эффективности превышает эфферентные методы детоксикации. В табл. 32—33 представлены сведения, полученные разными авторами в результате клинических исследований детоксицирующего действия энтеросорбции по сравнению с другими методами лечения.

Применение АУ ни в коем случае не исключает общих принципов лечения острых отравлений (стабилизации состояния больного, деконтаминации и элиминации токсического соединения, симптоматической терапии и эфферентной терапии).

Клизмы. Для удаления яда из толстой кишки производятся очистительные клизмы. Целесообразнее пользоваться сифонными клизмами, которые проводят следующим образом.

Таблица 32

Отравления фенобарбиталом

Метод лечения	Клиренс в мл/мин	Автор
нелеченные	4	L.Z. Benet et al. (1990)
щелочной диурез	7	D. Jacobsen et al. (1984)
гемодиализ	60	L.B. Berman et al. (1956)
гемосорбция	77	A. Vale, 1980
энтеросорбция (АУ)	84	D. Boldy et al. (1986)

Таблица 33

Отравления карбамазепином

Метод лечения	Период полувыведения	Клиренс мл/мин	Автор
нелеченные	19,0 ± 6,9	16—64	H. Hundt et al. (1983)
гемосорбция	8,6—10,7	80—129	C. Nilsson (1984)
энтеросорбция	8,6 ± 2,3	113 ± 44	D. Boldy et al. (1987)

Резиновую трубку (можно воспользоваться желудочным зондом, а у детей грудного возраста — катетером Нелатона) вводят на глубину 15—30 см, в зависимости от возраста. К свободному концу трубки присоединяют стеклянную воронку. Ее заполняют водой или раствором поваренной соли и поднимают как можно выше. Когда вода уйдет из воронки до уровня

«горлышка», быстро опускают ее вниз — вода легко выходит обратно в воронку. Эту манипуляцию повторяют многократно, время от времени меняя жидкость в воронке на чистую. Следует подчеркнуть, что сифонную клизму, так же как и промывание желудка, необходимо производить настойчиво и несколько раз повторять (см. табл. 33а).

Таблица 33а

Данные о количестве воды, необходимом для обычной очистительной и для сифонной клизм у детей различного возраста:

Возраст ребенка	Количество воды для очистительной клизмы (мл)	Общее количество жидкости для сифонной клизмы (мл)
9—12 мес.	200	—
2—5 лет	300	2000—5000
6—10 лет	400—500	5000—8000

Глава 9. Антидоты и антагонисты

Согласно определению экспертов Международной Программы Химической Безопасности ВОЗ (1996 г.) антидотом является препарат, способный устранить или ослабить специфическое действие ксенобиотика за счет его иммобилизации (например, хелатообразователями), уменьшения проникновения яда к эффекторным рецепторам путем снижения его концентрации (например, адсорбентами) или противодействия на уровне рецептора (например, фармакологическими антагонистами).

Специфические антидоты существуют всего для нескольких токсикантов и различны по механизмам действия. Даже если антидот есть «под рукой», эффективность его использования зависит от клинического состояния больного, лабораторных данных (рН плазмы, p_aO_2 , p_aCO_2 , концентрации ионов в сыворотке крови и пр.) и факторов, определяющих фармакологическое действие токсина (время экспозиции яда, его токсикодинамика, принятая доза и т. д.). Следует отметить, что назначение антидотов является далеко не безопасным мероприятием. Однако вполне понятно желание врача назначить фармакологически активное средство, приводящее к обратному развитию токсического эффекта. Некоторые антидоты вызывают серьезные побочные реакции, поэтому риск их назначения должен быть сопоставлен с вероятной пользой

от их применения. Период полувыведения многих из них меньше, чем токсина (например, опиаты и налоксон), поэтому после первоначального улучшения состояния больного может наступить повторное его ухудшение (подобно тому, что происходит при развитии «синдрома отмены»). Отсюда ясно, что после применения антидота необходимо продолжать тщательное наблюдение за больным.

Учение о противоядиях детально разрабатывалось представителями Санкт-Петербургской школы токсикологов. Классификация антидотных средств разработана С. Н. Голиковым и С. И. Локтионовым (1977). Авторы выделяют 6 групп препаратов:

1. Противоядия, действие которых основано на физических процессах (угли, смолы и другие адсорбенты).

2. Соединения, обезвреживающие действие яда путем химической реакции (окислители, восстановители и т. д.).

3. Противоядия, образующие в организме соединения, обладающие особенно высоким сродством к яду (амилнитрит, метиленовый синий, нитрит натрия) (см. таблицу 34).

4. Лекарственные вещества, конкурирующие с ядом в действии на ферменты, рецепторы и физиологические системы (т. е. фармакологические антагонисты).

Таблица 34

Противоядия, образующие соединения с высоким сродством к яду (амилнитрит, метиленовый синий, нитрит натрия)

Соединения этой группы применяют при отравлении метгемоглобинообразователями и цианидами.

Группа метгемоглобинообразователей:

ацетанилид	гидроксиламин	пиперазины
аллоксан	дапсон	пиридины
альфа-нафтиламин	диметиламин	пирогаллол
аммония нитрат	динитробензол (фенол)	сульфамиды, сульфоны
амилнитрит	динитротолуол	тетралин
анилин	лидокаин	толуидин
арсин	метиленовая синь	тринитротолуол
бензокаин	ацетанилид	фенилгидроксиламин
висмута нитрат	нитротолуол	резорцин
гидрохинон	нитроглицерин	дифенин

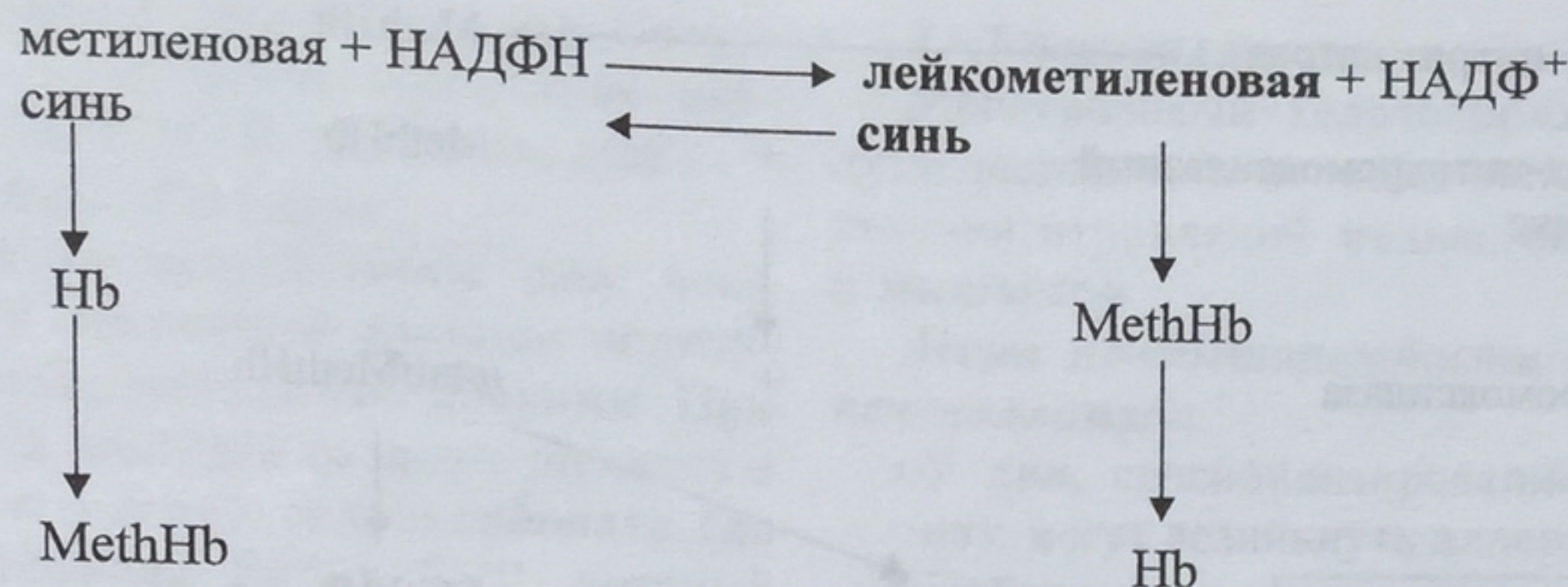


Схема 10. Механизм действия метиленового синего

5. Противоядия, которые вмешиваются в метаболические превращения яда (его биотрансформацию).

6. Иммунологические противоядия.

1. Метиленовый синий (МС) — тетраметилтионина хлорид.

МС в плазме крови частично превращается в обесцвеченную лейкометиленовую форму, образуя с ней окислительно-восстановительную систему. Сам МС способен окислять 2-х валентное железо гемоглобина в трехвалентное, т. е. превращать его в метгемоглобин. От терапевтических доз МС около 10% гемоглобина превращается в метгемоглобин. Этого достаточно для того, чтобы связать попавшие в кровь цианиды и отнять их от геминовых структур тканей, имеющих меньшее к ним сродство, чем метгемоглобин. Освободившиеся от цианидов цитохромоксидазы тканей начинают вновь участвовать в процессе транспорта электронов. На этом основано срочное оказание помощи при отравлении цианидами. (Высокие дозы МС переводят больший процент гемоглобина в метгемоглобин.) Лейкометиленовая форма, напротив, способна восстанавливать трехвалентное железо метгемоглобина в двухвалентное, т. е. превратить метгемоглобин в гемоглобин. Это происходит, однако, при высоком уровне метгемоглобина (выше 10%). На этом и основано использование МС при лечении отравлений метгемоглобинообразователями (см. схему 10).

Меры предосторожности при назначении метиленового синего:

- большие дозы МС (более 7 мг/кг), создавая интенсивную метгемоглобинемию, вызывают тошноту, рвоту, боли в грудной клетке и в животе, а также головокружение, цианоз и угнетение сознания. Поэтому при назначении МС необходимо контролировать насыщение гемоглобина кислородом и уровень метгемоглобина.
- МС может вызывать развитие гемолиза у лиц с генетическим дефектом в виде недостаточности глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы (10% населения планеты, Merck Manual,

1993). Такие же явления наблюдают у недоношенных новорожденных с недостаточностью метгемоглобинредуктазы и наличием легко окисляемого фетального гемоглобина.

- МС выводится почками, поэтому любые формы почечной недостаточности будут способствовать увеличению его $T_{0.5}$.
- МС противопоказана для назначения в случаях отравления цианидами, когда уже проведено лечение нитритом натрия.

Дозы метиленового синего.

Препарат назначают внутривенно из расчета 0,2 мл 1% раствора на кг массы тела (1—2 мг/кг). Введение осуществляют медленно, в течение нескольких минут. Повторное введение проводят не ранее чем через 1 час.

2. Натрия нитрит (НН).

Применяют при отравлении цианидами. Последние взаимодействуют с ионами Fe^{+++} , входящими в состав гемсодержащих дыхательных ферментов тканей и блокируют тканевое дыхание. Нитрит натрия, как и метиленовый синий является окислителем, превращая гемоглобин в метгемоглобин, содержащий трехвалентное железо, тропность которого к циан-иону много выше, чем у геминовых ферментов тканей. Поэтому он отнимает от них цианиды образуя комплекс циан-метгемоглобина (цианMetHb). ЦианMetHb — непрочное соединение, цианид постепенно отщепляется и обезвреживается в печени. Для ускорения этого процесса назначают тиосульфат натрия. Последний, под влиянием фермента роданезы в печени, переводит цианид (отщепляющийся от ЦианMetHb) в роданид (тиоцианат) выводимый почками (см. схему 11). Метгемоглобин под влиянием метгемоглобинредуктазы постепенно превращается в гемоглобин (см. схему 11).

Меры предосторожности при назначении натрия нитрита.

Как и метиленовый синий, НН небезопасный препарат. Его введение может сопровождаться выраженным снижением артериального давления и образованием чрезмерного количества метгемоглобина.

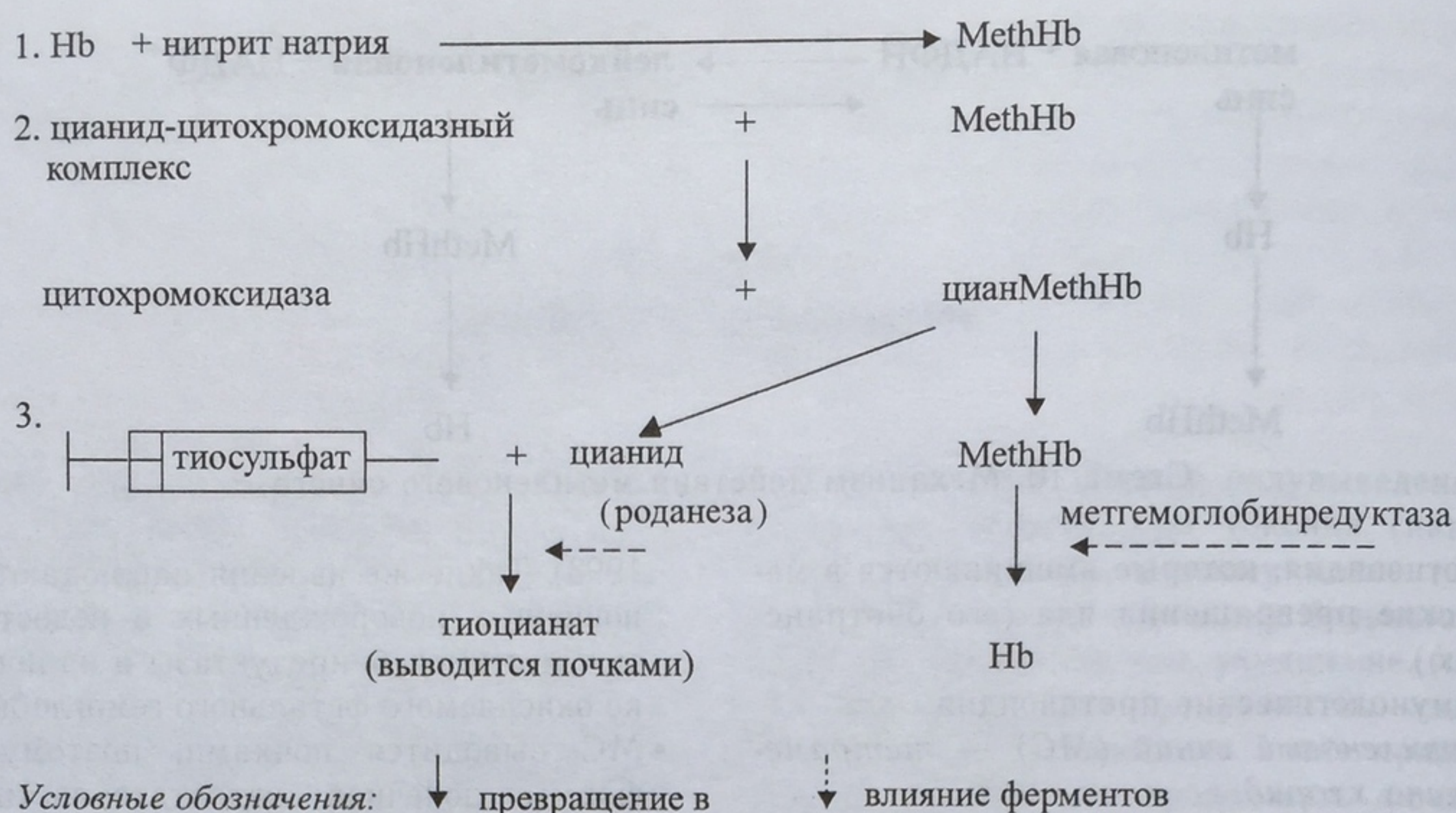


Схема 11. Механизм действия нитрита натрия и тиосульфата натрия при отравлении цианидами

Дозы нитрита натрия (и тиосульфата натрия).

Нитрит натрия назначают в вену в виде 1—2% раствора, в количестве 10—20 мл. Считают, что метгемоглобинемия при внутривенном введении

НН не должна превышать 25% (у детей 10%). При сопутствующей анемии и дегидратации дозу НН снижают. Натрия тиосульфат применяют внутривенно в виде 30% раствора до 50 мл на введение, детям 10—50 мл в зависимости от возраста.

Противоядия, связывающие яды (хелатообразователи)

Эту группу антидотов наиболее часто используют при отравлениях металлами и металлоидами. В таблице 35 представлена сравнительная характеристика эффективности различных ее представителей.

1. Кальций динатриевая соль этилендиаминтетраацетата ($\text{CaNa}_2\text{ЭДТА}$).

Образует стабильные комплексы с двух- и трехвалентными металлами, которые выводятся почками. Применяют при отравлении: свинцом, кадмием, медью, цинком.

Меры предосторожности при назначении $\text{CaNa}_2\text{ЭДТА}$.

- Может вызывать повреждение канальцевого аппарата почек, особенно у лиц с дегидратацией, поэтому назначение $\text{CaNa}_2\text{ЭДТА}$ проводят в составе инфузионной терапии на фоне гемодилюции, нормального содер-

жания воды в организме и нормального диуреза. При быстром введении в вену препарат может вызвать увеличение внутричерепного давления, поэтому разведенный раствор (не более 2—4 мг в мл растворителя) вводят в течение нескольких часов.

- Длительное назначение соли хелатообразователя может сопровождаться развитием гипопинкемии и снижением активности комплекса пиридоксальфосфатной системы, что является крайне неблагоприятным действием у лиц с алкогольной зависимостью, когнитивными нарушениями, а также у больных, получающих глюкокортикоиды.

Дозы $\text{CaNa}_2\text{ЭДТА}$.

Вводят внутривенно капельно дозу 1000—1500 мг на 1 м² поверхности тела после разведения ее до 0,5% раствора изотоническими

Таблица 35

Эффективность антидотов при отравлениях тяжелыми металлами и металлоидами

Антидот	Яды							
	Fe	Cu	Zn	As	Hg	Pb	Tl	U
$\text{CaNa}_2\text{ЭДТА}$		+	+			+++	+	+
Унитиол				+++	+	+		
Д-пеницилламин		+++	+		++	++		
Дефероксамин	+++							

растворами глюкозы или натрия хлорида. Назначение препарата увеличивает токсическое действие селена (Ellnhorn M., Barceloux D., 1988).

2. Дефероксамин (Десферал).

Является хелатообразователем для иона железа (Fe^{++}). В результате реакции образуется ферриоксамин, выводимый почками. При отравлении Fe^{++} в желудке создают щелочную среду с помощью натрия гидрокарбоната (до $\text{pH} > 5$) для перевода Fe^{++} в Fe^{+++} , который затем активно связывается дефероксамином и выделяется с фекалиями. Для связывания Fe^{+++} в плазме крови и в тканях дефероксамин вводят в мышцу или в вену. При назначении дефероксамина необходим динамический контроль состояния кислотно-основного состояния.

Меры предосторожности при назначении дефероксамина.

- Быстрое введение в вену сопровождается развитием генерализованной красноты, эритемы на месте введения, уртикарной сыпью и выраженным снижением артериального давления вплоть до развития коллапса.
- У лиц с генетическими нарушениями (талассемией) длительное назначение дефероксамина может сопровождаться необратимыми нарушениями зрения и слуха, усилением выведения меди и цинка из организма, развитием тромбоцитопении, а также недостаточности функции почек.
- Назначение десферала увеличивает риск развития иерсиниоза, вплоть до сепсиса.
- У «бессимптомных» пациентов препарат может изменять данные химико-токсикологических исследований по определению концентрации железа в плазме крови.

Дозы дефероксамина.

- При отравлениях средней степени тяжести и тяжелых отравлениях железом (см. II том) препарат назначают внутривенно из расчета 15 мг/кг в час, не более чем 80—90 мг/кг в первые 8 часов. Максимальная суточная доза не должна превышать 6,0 г. У лиц с артериальной гипотензией практикуют внутримышечное введение препарата из расчета 90 мг/кг каждые 8 часов в течение первых суток. Внутрь назначают 5,0—10,0 г препарата, растворенного в воде.

3. Д-пеницилламин.

Монотиоловый хелатообразователь — продукт деградации пенициллина. Применяют для лечения отравлений медью, свинцом, висмутом и мышьяком.

Меры предосторожности при введении Д-пеницилламина.

- У лиц, сенсibilизированных, к пенициллинам могут возникнуть аллергические реакции.
- Побочные реакции при назначении препарата включают: повышение температуры тела, протеинурию, сыпь; длительное введение может вызвать угнетение функции костного мозга, развитие почечной и печеночной недостаточности, развитие синдрома Гудпасчера, волчаночного синдрома.
- Препарат может угнетать активность пиридоксальфосфатной системы.

Дозы Д-пеницилламина.

Препарат назначают внутрь детям до 5 лет — 150 мг, от 5 до 10 лет — 300 мг, более 10 лет — по 420 мг два раза в день. Доза для взрослого человека 15—40 мг/кг в сутки, в четыре приема, на протяжении 5—6 дней. Одновременно вводят пиридоксин в обычных дозах.

4. Унитиол (2,3 димеркаптопропансульфонат натрия).

Образует комплексы с тяжелыми металлами, связанными с тиоловыми ферментами, извлекая эти металлы из тканей. Продукты реакции — меркаптаны менее токсичны по сравнению с исходным металлом и легко выводятся из организма почками. В отличие от британского антилюизита, унитиол является водорастворимым соединением, легко взаимодействует с компонентами биологических мембран (Якуценко П. П., 1994, личное сообщение). Унитиол также обладает антиоксидантными свойствами и препятствует перекисному окислению липидов (ПОЛ) мембран.

Опасности при назначении унитиола.

Изредка при применении препарата наблюдают у пострадавшего увеличение артериального давления.

Дозы унитиола.

Унитиол назначают в вену и в мышцу из расчета 0,05 г на 10 кг массы тела больного. Используют его и для промывания желудка при отравлении мышьяком, растворяя 10 мл 5% р-ра препарата в стакане воды.

Противоядия, предотвращающие «летальный синтез» или «реакции токсификации»

1. Этанол.

Он быстрее, чем метанол или этиленгликоль, взаимодействует с алькогольдегидрогеназой, препятствуя ее участию в их превращениях.

Этим он блокирует образование токсических метаболитов при биотрансформации метанола в муравьиную кислоту и формальдегид, этиленгликоля — в гликолевую, глиоксиловую и

Таблица 36

Дозировка этанола при лечении отравлений токсическими спиртами
(метанолом и этиленгликолем)
(Olson K., 1991)

	Внутривенно		Внутрь
	5% р-р	10% р-р	5% р-р
концентрация			
насыщающая доза (мл/кг)	15	7,5	15
поддерживающая доза [мл/(кг·ч)]	2—3	1—1,5	2—3
поддерживающая доза во время гемодиализа [мл/(кг·ч)]	3—5	1,5—2,5	3—5

щавелевую кислоты и целлосольвов — в муравьиновую и гликолевую кислоты (см. II том).

Меры предосторожности при назначении этанола.

- При назначении этанола следует соблюдать ряд условий: мониторинг рН крови, многократные измерения концентрации глюкозы крови (особенно у детей), измерение концентрации самого этанола в плазме. Отсутствие данных хроматографии не является противопоказанием к назначению этанола.
- При проведении гемодиализа дозу вводимого этанола следует увеличивать.
- При введении этанола в вену препарат следует разводить, создавая концентрации раствора не более 10% (опасность развития флебитов).
- С осторожностью следует назначать этанол лицам с черепно-мозговой травмой или с сочетанным отравлением спиртами и депримирующими препаратами.
- При быстром введении могут развиваться постуральные реакции кровообращения.
- При назначении внутрь может вызывать рвоту и гастрит.

Дозы этанола.

Этанол вводят до тех пор, пока уровень его в плазме больного не достигнет 100 мг% (1 г/л). В табл. 36 представлены дозы для введения этанола взрослым и детям (см. II том).

В настоящее время в странах Западной Европы проходят интенсивные клинические испытания 4-метилпиразола, который является более специфичным ингибитором печеночной алкогольдегидрогеназы по сравнению с этанолом, метанолом и этиленгликолем. Его преимущество перед этанолом заключается в отсутствии депримирующего действия, кроме того 4-метилпиразол не влияет на КОС.

2. Ацетилцистеин (АЦ).

Предотвращает образование гепатотоксического метаболита (бензохинонеймина) при передозировке или длительном приеме пара-

цетамола (см. главу 8, раздел В). Показана эффективность препарата при отравлении четыреххлористым углеродом и хлороформом.

Меры предосторожности при назначении ацетилцистеина.

- Препарат максимально эффективен при времени экспозиции парацетамола 8—12 ч, спустя 16 ч после отравления он не эффективен. Отсутствие данных хроматографического исследования биосред больного не является противопоказанием к назначению АЦ.
- Назначение энтеросорбентов снижает активность АЦ, принятого через рот.
- Назначение внутрь может сопровождаться тошнотой и развитием рвоты, их устраняют (или предотвращают) введением метоклопрамида или ондансетрона.
- При внутривенном применении препарата могут возникать артериальная гипотензия и чувство жара.
- Дозы ацетилцистеина увеличивают при сочетанном отравлении парацетамолом и стимуляторами цитохрома Р-450 (барбитуратами, карбамазепином, антидепрессантами, блокаторами обратного захвата серотонина), а также при интоксикации парацетамолом лиц, находящихся на диете, и лиц с нарушенным питанием (алкоголиков, больных ВИЧ-инфекцией).

Дозы ацетилцистеина.

Назначают внутрь после разведения препарата в сладкой воде или соке. Насыщающая доза составляет 140 мг/кг в виде 10% (1,4 мл/кг) или 20% (0,7 мл/кг) раствора. Поддерживающая доза — 70 мг/кг каждые 4 часа, в течение 4—5 дней. При одновременном проведении энтеросорбции насыщающую дозу увеличивают в среднем на 30%.

При внутривенном применении насыщающую дозу (140 мг/кг) разводят в 200 мл 5% раствора глюкозы и вводят капельно. Инфузию поддерживающей дозы (50 мг/кг) осуществляют в течение 4 часов в 400 мл 5% раствора глюкозы.

Фармакологические антагонисты (лекарственные вещества, конкурирующие с ядом в действии на ферменты, рецепторы и физиологические системы)

Лекарственные препараты этой группы в основном относятся к классу синаптотропных средств, действующих как антагонисты. Принципиального отличия между антагонистами и антидотами нет и эти понятия являются синонимичными, однако, если значение термина «антидот» исчерпывается его названием, то для термина «антагонист» существуют расшифровка, разработанная в теории фармакологии синаптотропных средств. Термин «антидот» является

более широким понятием, чем термин «антагонист», однако использование последнего названия позволяет ориентироваться в перечне современных синаптотропных средств, которые обладают смешанным действием, т. е. являются агонистами — антагонистами одновременно, или препаратами с внутренней активностью (например, налорфин по отношению к ОРС, вискен по отношению к АРС или тергурит по отношению к ДРС).

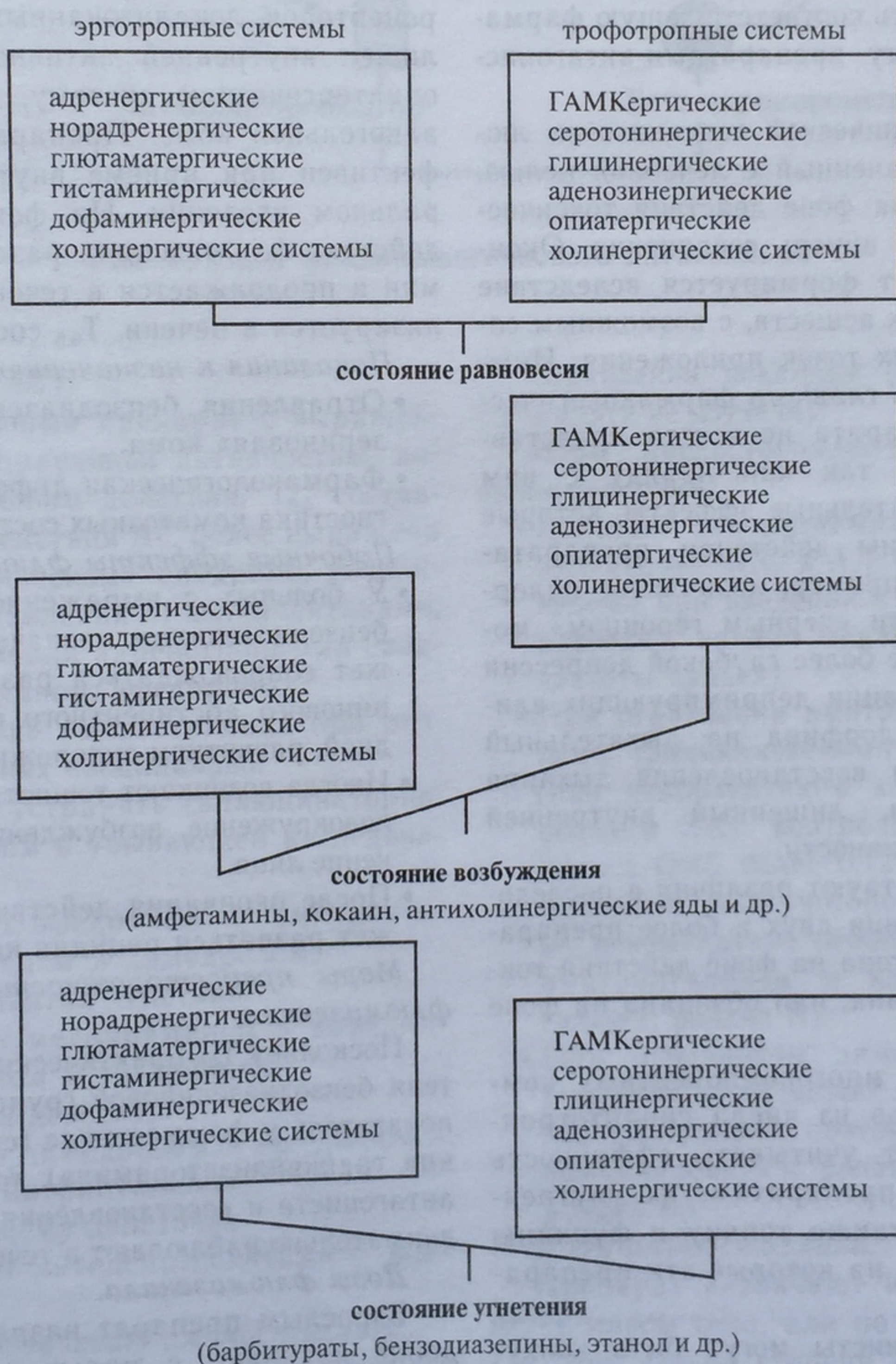


Рис. 5. Роль теории Гесса в характеристике острых отравлений

При острых отравлениях синаптотропными средствами можно лишь предположить какие процессы в ЦНС превалируют у больного в данный момент. Если следовать представлениям теории Гесса (рис. 5), что в нормальном состоянии существует баланс между возбуждающими (эрготропными) и тормозными (трофотропными) системами мозга, то яды стимулирующего типа действия будут прямо или косвенно вызывать усиление активности эрготропных медиаторных систем, а яды депримирующего действия прямо или косвенно будут усиливать активность трофотропных систем ЦНС.

Если химическая природа яда известна, то схему Гесса можно еще больше детализировать, обозначив в ней рецепторы медиаторных систем и таким образом обеспечить понимание процесса и назначить соответствующую фармакологическую защиту препаратами-антагонистами.

В практике клинической токсикологии любой препарат, назначенный с лечебной целью, проявляет эффект на фоне действия токсической дозы принятого внутрь соединения. Окончательный результат формируется вследствие взаимодействия двух веществ, с возможным совпадением некоторых точек приложения. Иными словами, достичь главного фармакологического действия препарата не всегда представляется возможным, так как наряду с ним проявляются нежелательные эффекты, которые были спровоцированы действием препарата-токсиканта. Так, например, назначение налорфина при отравлении «черным героином» может приводить к еще более глубокой депрессии дыхания из-за суммации депримирующих влияний героина и налорфина на дыхательный центр. Поэтому для восстановления дыхания выбирают налоксон, лишенный внутренней опиатергической активности.

Более того, существуют различия в последовательности назначения двух и более препаратов (например, мезатона на фоне действия токсической дозы обзидана, или обзидана на фоне действия мезатона).

При назначении многокомпонентных комбинаций антагонистов из числа синаптотропных средств следует учитывать аффинность рецепторов к этим препаратам, их внутреннюю активность, а также топику и функцию медиаторных систем, на которые эти препараты действуют.

Препараты-антагонисты могут быть конкурентными и неконкурентными. Среди конкурентных антагонистов различают антагонисты обратимого действия, которые со временем освобождают мишень, и необратимого действия,

которые формируют стабильные комплексы с мишенью или освобождают ее очень медленно.

В синаптической системе любого типа существуют образования, с которыми связывается токсикант, и на которые можно воздействовать, назначая фармакологический антагонист этого токсиканта.

В последние годы появилось большое количество новых препаратов антагонистов с селективным синаптотропным действием, краткое описание которых мы представим в настоящем руководстве. Типы фармакологического антагонизма схематически изображены на рис. 6.

Представители антагонистов

Флюмазенил (анексат).

Липофильный, высокоселективный ингибитор бензодиазепиновой части ГАМКергических рецепторов, локализованных в ЦНС, полностью лишен внутренней активности, не влияет на опиатергическую систему, не эффективен при алкогольной коме. Препарат не токсичен, эффективен при приеме внутрь и при парентеральном введении. На фоне бензодиазепинов действие флюмазенила развивается через 1—2 мин и продолжается в течение 2—5 ч. Метаболизируется в печени, $T_{0.5}$ составляет 1 ч.

Показания к назначению флюмазенила.

- Отравления бензодиазепинами, «бензодиазепиновая» кома.
- Фармакологическая дифференциальная диагностика коматозных состояний.

Побочные эффекты флюмазенила.

- У больных с выраженной зависимостью к бензодиазепинам назначение препарата может сопровождаться развитием бензодиазепинового абстинентного синдрома, тахикардией, развитием судорожного синдрома.
- Иногда возникают тошнота, рвота, тремор, головокружение, возбуждение, тревога, покраснение лица.
- После окончания действия антагониста может развиваться рецидив комы.

Меры предосторожности при назначении флюмазенила.

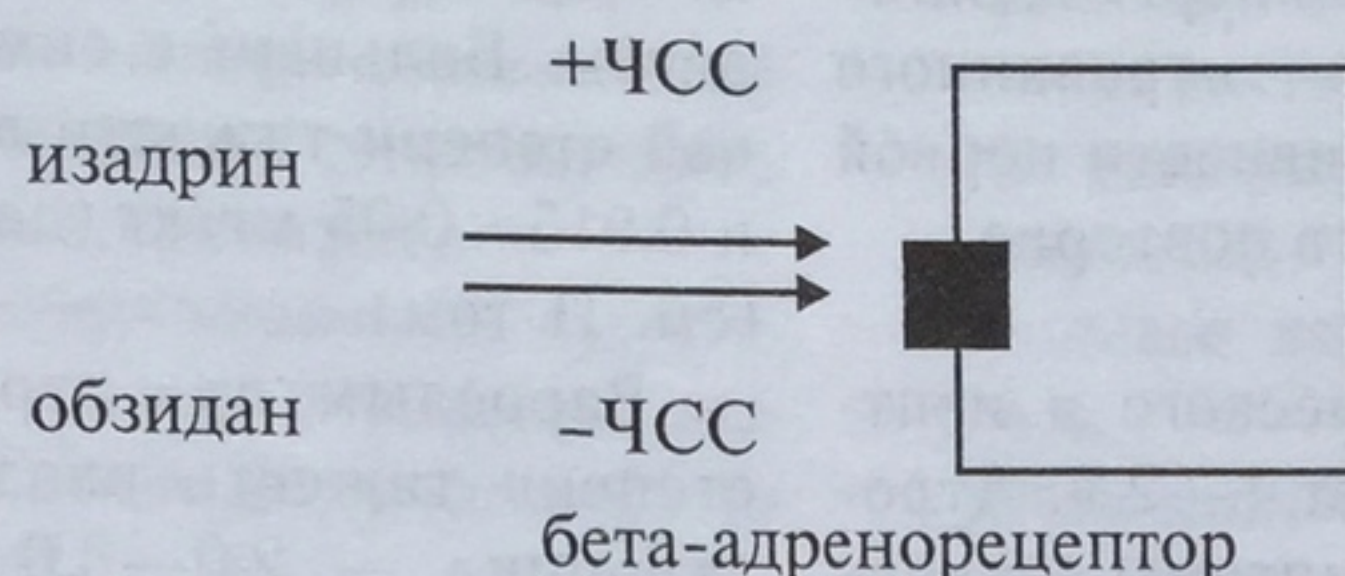
Поскольку $T_{0.5}$ практически любого представителя бензодиазепиновой группы превышает этот показатель у флюмазенила (см. главу «Отравления транквилизаторами»), то после назначения антагониста и восстановления сознания, больных внимательно наблюдают в течение 5—6 ч.

Дозы флюмазенила.

Взрослым препарат назначают в вену, введение начинают с малых доз от 0,05 до 0,1 мг/кг. Доза для детей не установлена. При отравлении бензодиазепинами препарат вводят повторно до прояснения сознания больного, поэтому суточные дозы варьируют от 1 до 10 мг.

1. Антагонисты конкурентные

(зона взаимодействия препаратов находится в пределах одного рецептора)



2. Антагонисты неконкурентные

(взаимодействие веществ с разными типами рецепторов)

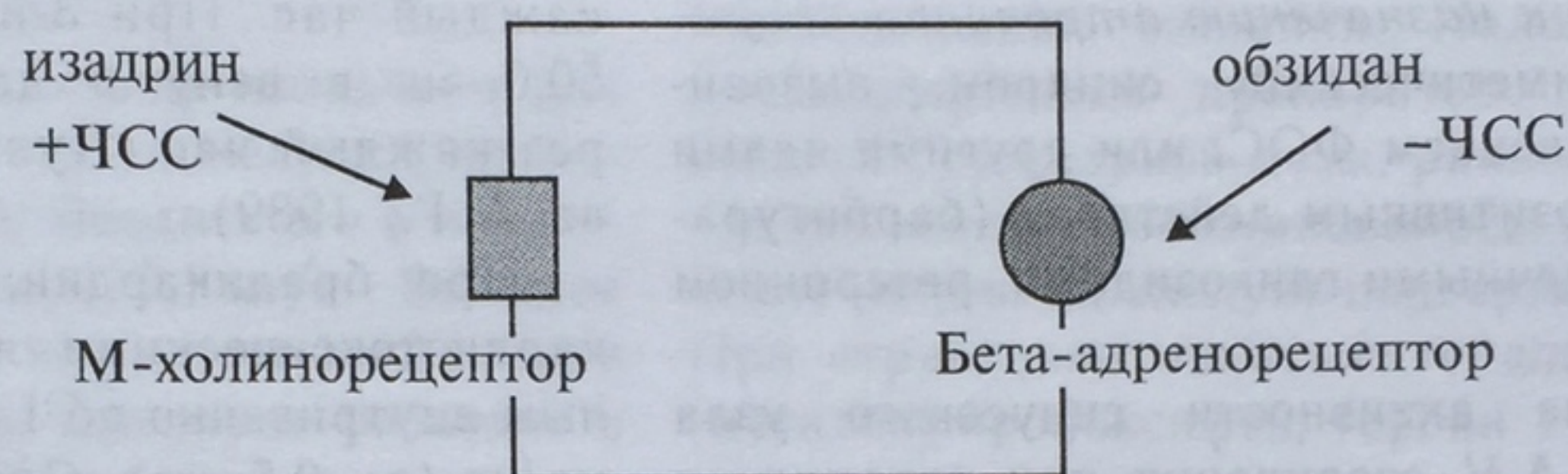


Рис. 6. Типы фармакологического антагонизма

Аминостигмин (АС).

Антихолинэстеразный препарат с выраженной М-холинопотенцирующей активностью, липофильный, длительного действия. $T_{0.5}$ составляет 6—7 ч. Сила действия АС более выражена при «антихолинергическом» синдроме, возникшем вследствие отравления М-холинолитиками, а также при отравлении адренотропными средствами (амитриптилином, эфедрином).

Лечебное действие аминостигмина при различных интоксикациях неодинаково:

- по способности устранять галлюцинаторно-бредовой синдром в убывающей последовательности:
при отравлениях эфедрином* > амитриптилином > мелипрамином > димедролом;
- по скорости развития действия:
при отравлениях мелипрамином > амитриптилином = эфедрином > тизерцином;
- по длительности действия:
при отравлениях димедролом > эфедрином > мелипрамином > амитриптилином;
- по пробуждающему действию:
при отравлениях антидепрессантами > нейрорепрессантами.

Показания к назначению аминостигмина.

- «Антихолинергический» и «адренергический» синдромы любого происхождения, кроме

отравления кокаином (эффективность препарата не изучена).

Меры предосторожности при назначении аминостигмина.

- Действие аминостигмина контролируют по изменению ЧСС и АД. Осторожность необходима при введении в вену (аминостигмин разводят, вводят медленно под контролем частоты пульса).
- При отравлении амитриптилином или другими трициклическими антидепрессантами (или нейрорепрессантом хлорпротиксеном) необходим ЭКГ контроль. Расширение комплекса QRS более 0,12 с является верхним пределом, после которого препарат вводить не рекомендуют, особенно при отравлении амитриптилином и хлорпротиксеном (см. главу 1, раздел В).
- При отравлении димедролом назначение аминостигмина может сопровождаться развитием судорог, поэтому препарат следует комбинировать с реланиумом (см. главу 7, раздел В).

Дозы аминостигмина.

Препарат назначают из расчета 0,01—0,02 мг/кг массы тела, или по 1 мг в мышцу через 7 ч (при легкой степени «антихолинергического» синдрома у взрослых); 1 мг в вену + 1 мг в

* Назначение аминостигмина сопровождается максимальным снижением ударного объема и общего периферического сопротивления в ряду представленных препаратов (Афанасьев В. В., 1994, Великова В. Д., 1995).

мышцу через 7 ч (средняя степень тяжести «антихолинергического» синдрома); 2 мг в вену + 2 мг в мышцу (тяжелая степень); 2 мг в вену с интервалом в 0,5 ч («антихолинергическая» кома). Препарат пригоден для титрованного введения, поэтому при неэффективности первой дозы через 15—30 мин его вводят повторно.

Атропин.

М-холиноблокатор периферического и центрального действия, $T_{0,5}$ составляет 1—2 ч. Атропин не оказывает влияния на симптомы активации Н-ХР (фибрилляцию, дыхательную недостаточность, судорожный синдром), равно как и не реактивирует ХЭ.

Показания к назначению атропина.

- «Холиномиметический» синдром, вызванный отравлением ФОС, или другими ядами с холинопозитивным действием (барбитурами, сердечными гликозидами, резерпином и т. д.).
- Повышение активности синусового узла сердца и А-V соединения при отравлении клофелином, верапамилем, β -адреноблокаторами, при пассивных выскальзывающих ритмах при отравлении сердечными гликозидами, при отравлениях карбаматными инсектицидами. Назначение атропина является начальным этапом лечения с целью формирования эффективной тахикардии при отравлении «хрононегативными» кардиотоксическими ядами.

Меры предосторожности при назначении атропина.

- Расширение зрачка при остроугольной форме глаукомы может увеличивать внутриглазное давление.
- Больные с гипертензией, хронической недостаточностью сердца, тахиаритмическими формами нарушения ритма, с ИБС, а также с миастенией составляют группу риска.
- На фоне антихолинэстеразных средств назначение атропина может сопровождаться увеличением артериального давления и развитием аритмий, за счет Н-холиномиметической активности антихолинэстеразных средств.
- Побочные эффекты от применения высоких доз (или длительной атропинизации) могут вызывать выраженную сухость слизистых оболочек, дисфагию, образование ателектазов легких, а также центральные нарушения по типу «атропинового делирия».
- Дозы атропина менее 0,5 мг (у взрослых), особенно при медленном введении в вену, могут сопровождаться развитием брадикардии.

Дозы атропина.

При отравлении ФОС в целях дифференциальной диагностики назначают внутривенно 1 мг препарата (взрослым) либо 0,015 мг/кг детям. Больным с симптомами отравления легкой степени тяжести вводят 2—4 мг (взрослым) и 0,015—0,05 мг/кг (детям), — каждые 15 минут (см. II том).

Взрослым при отравлении карбофосом 1-й степени тяжести вводят в вену 0,1% раствор атропина — 2,0—3,0 мг в насыщающей дозе и далее по 1,0 мг через 3—4 ч (поддерживающая доза). При 2-й степени тяжести 15,0—20,0 мг в вену и далее по 1,0—2,0 мг через каждый час. При 3-й степени тяжести 30,0—50,0 мг в вену и далее по 3,0—4,0 мг через каждый час (Лужников Е. А., Костомарова А. Г., 1989).

При брадикардии, в условиях отравления кардиотоксическими ядами, назначают взрослым внутривенно по 1 мг, детям по 0,001—0,005 мг/кг (до 0,5 мг). Следует помнить, что 3 мг являются дозой, полностью купирующей вагусные рефлексы. Если после назначения 3 мг атропина увеличения ЧСС не наблюдают, то переходят к комбинированному лечению другими кардиостимуляторами (кроме отравлений ФОС).

Эсмолол.

Селективный β -адреноблокатор короткого действия без внутренней активности и мембранодепрессивных свойств. Его применяют для контроля гипертензивных состояний и тахикардий, вызванных передозировкой бета-агонистов, эуфиллина, в целях фармакологической диагностики «адренергического» синдрома. Взрослым и детям его вводят в вену со скоростью от 10 мкг/(кг·мин) до 100 мкг/(кг·мин). В тяжелых случаях насыщающая доза составляет 500 мкг/(кг·мин) (Physic. Desk. Ref., 1992). Начало действия через 6—10 мин после введения.

Метоклопрамид (реглан, церукал).

Антагонист дофаминовых рецепторов, с умеренной аффинностью к Д-2 дофаминовым рецепторам ЦНС, высокой аффинностью к Д-1,2 рецепторам желудочно-кишечного тракта; одновременно он обладает холинопозитивной активностью; он характеризуется высокой липофильностью. Препарат выводится почками, $T_{0,5}$ составляет 1—2 ч.

Показания к назначению метоклопрамида.

- Для устранения тошноты и рвоты при назначении пероральных антидотов.
- Для ускорения пассажа содержимого желудка и кишечника при энтеросорбции.
- С целью «пробуждающего действия» при отравлении клофелином (см. II том).

Меры предосторожности при назначении метоклопрамида.

- При феохромоцитоме может возникать резкое увеличение артериального давления.
- Экстрапирамидные явления, вызываемые всеми нейрорептиками, могут сопровождать и введение больших доз препарата.
- Обструкция в желудочно-кишечном тракте, на фоне назначения метоклопрамида, может привести к развитию перфорации кишечника.
- Может быть гиперчувствительность к препарату (и перекрестная чувствительность к местным анестетикам).

Дозы метоклопрамида.

Низкие дозы метоклопрамида назначают для усиления моторики кишечника и желудка, профилактики тошноты и рвоты. Вводить его в вену — взрослым 10—20 мг, детям — 0,1 мг/кг. Большие дозы взрослым назначают из расчета 1—2 мг/кг в вену, медленно, капельно. Препарат разводят в 5% растворе глюкозы. При отравлении клофелином насыщающая доза метоклопрамида взрослым составляет 0,5 мг/кг; поддерживающая доза — 0,25 мг/кг в течение 4—5 ч (см. II том).

Налоксон, нарканти (Н).

Антагонист мю, каппа и сигма опиатергических рецепторов. Внутренняя активность практически отсутствует, поэтому препарат можно назначать в больших дозах, не опасаясь остановки дыхания и угнетения ЦНС. Эффект развивается через 1—2 мин после парентерального введения и продолжается в течение 1—4 ч. $T_{0,5}$ составляет 60 мин. Налоксон пригоден для титрованного введения (см. главу 4, раздел Б).

Показания к назначению налоксона.

- Отравление опиатами с угнетением ЦНС и депрессией дыхания.
- Коматозные состояния неизвестной этиологии, (в качестве фармакологической диагностики отравлений опиатами).
- Восстановление сознания при отравлении клофелином и этанолом (эффект не постоянный).

Меры предосторожности при назначении налоксона.

- При быстром введении в вену, или при назначении высоких доз налоксона, может развиваться гипертензивный синдром, тахикардия, аритмия, судороги, отек легких.
- При назначении препарата наркоманам происходит бурное развитие абстинентного синдрома, если отравление было вызвано героином и другими наркотическими анальгетиками.
- На фоне агонистов-антагонистов (нубаина, налорфина), инфузионной терапии, а также

в условиях гиперкатехоламинемии, возникшей в ходе хирургической операции, назначение налоксона может сопровождаться ажитацией больных, длительной гипертензией, желудочковой экстрасистолой.

- В послеоперационном периоде назначение налоксона полностью ингибирует противоположное действие наркотических анальгетиков.

Дозы налоксона.

Для детей и взрослых дозы налоксона при отравлении героином составляют 0,4—2 мг в вену, при неэффективности введение препарата повторяют через 2—3 мин, в той же дозе, до восстановления сознания. Налоксон является высокоаффинным препаратом, и если после введения суммарной дозы, равной 10 мг, сознание больного не восстановилось, диагноз отравления опиатами следует подвергнуть сомнению. При отравлении опиатами с длительными $T_{0,5}$ (метадон, пропоксифен, героин в комбинации с депримирующими средствами) налоксон всегда следует вводить повторно с интервалом, равным его $T_{0,5}$.

Более рациональным следует признать инфузионное назначение препарата: по 0,4—0,8 мг в час, методом титрованного введения. Растворителем служит 5% раствор глюкозы. Дозы детям даны в главе 4, раздел Б.

Глюкагон (Г).

Гормон полипептидной природы, механизм действия которого заключается в увеличении внутриклеточного содержания цАМФ, независимым от активации адренорецепторов. Г разрушается в желудочно-кишечном тракте, поэтому его назначают только в вену. Эффект развивается через 1—2 мин и продолжается в течение 10—20 мин. $T_{0,5}$ составляет 3—10 мин.

Показания к назначению глюкагона.

- Гипотензия, брадикардия и нарушение проводимости в сердце, вызванные интоксикацией кардиотоксическими препаратами (особенно бета-блокаторами). При отравлении блокаторами кальциевых каналов, хинидином и другими антиаритмическими средствами 1a и 1c групп Г менее эффективен.
- Гипогликемические состояния при отравлении пероральными противодиабетическими препаратами длительного действия.

Меры предосторожности при назначении глюкагона.

- Назначение Г может сопровождаться развитием гипергликемии, тошноты, рвоты.
- Зарегистрирована гиперчувствительность к препарату.

Дозы глюкагона.

При отравлении бета-адреноблокаторами у взрослых насыщающая доза составляет 5—10 мг в вену, поддерживающая доза составляет 1—5 мг в вену в час; у детей насыщающая доза составляет 0,15 мг/кг, поддерживающая — 0,005—0,1 мг/(кг·ч).

При гипогликемических состояниях взрослым его назначают по 0,5—1 мг под кожу, внутримышечно или в вену; детям по 0,025 мг/кг.

Пиридоксин (витамин В₆)

Витамин В₆ — водорастворимый витамин, который является кофактором многих биохимических реакций.

Его применяют при отравлении токсикантами, относящимися к группе судорожных ядов, которые вмешиваются в обмен В₆ и нарушают его утилизацию мозгом. К этим ядам относятся лекарственные препараты — производные гидразина (изониазид и его гомологи), промышленные гидразины — компоненты ракетного топлива, растительные гидразиновые дериваты, содержащиеся в грибах рода *gyrometrip*.

При отравлении этиленгликолем В₆ усиливает образование нетоксичного глицина из токсичной гликолевой кислоты. Препарат выводится почками.

Показания к назначению пиридоксина.

- Судорожный синдром при интоксикации гидразиновыми производными (противотуберкулезными препаратами, монометилгидразином, алкалоидами строчков, превращающимися в монометилгидразин, при отравлении циклоспорином).
- Дополнительная фармакотерапия отравлений этиленгликолем.

Меры предосторожности при назначении пиридоксина.

- Обычно препарат хорошо переносится, однако высокие дозы или длительное назначение может вызывать развитие периферической нейропатии.
- Высокие дозы В₆ у беременных могут сопровождаться развитием зависимости и судорожным синдромом у младенца.

Дозы пиридоксина.

При отравлении изониазидом пиридоксин назначают из расчета 1,0 г пиридоксина на 1,0 г гидразина (если известно количество принятых таблеток). Если количество принятого яда не установлено, тогда пиридоксин назначают из расчета от 70 до 357 мг/кг. Препарат вводят в вену медленно, при необходимости введение повторяют каждые 6 часов, до прекращения судорожного синдрома. Детям можно назначать препарат до 50 мг/(кг·сут).

При отравлении этиленгликолем: по 50 мг каждые 6 ч до устранения ацидоза.

Тиамин сульфат (хлорид, бромид) — витамин В₁.

Тиамин — водорастворимый витамин, который принимает участие в большинстве реакций углеводного обмена и усиливает метаболический распад этиленгликоля. Т_{0,5} тиамин не известен.

Показания к назначению тиамин.

- Профилактика энцефалопатии Вернике и синдрома Корсакова при этаноловом абстинентном синдроме, особенно у лиц с нарушением углеводного обмена и у истощенных больных.
- Дополнительная терапия при отравлении этиленгликолем с целью увеличения клиренса гликолевой кислоты (см. II том).

Меры предосторожности при назначении тиамин.

- Введение хлорида (или бромида) тиамин в вену может сопровождаться развитием анафилактических реакций, вазодилатации и гипотензии, общей слабостью и раздражением эндотелия вены, поэтому его надо вводить медленно.

Дозы хлорида или бромида тиамин.

Назначают его по 100 мг в вену взрослым (50 мг детям), вводят медленно, в течение 5 мин. Повторное введение не ранее чем через 6 ч.

Рибоксин (рибозид гипоксантина).

Является предшественником АТФ, стимулирует внутриклеточные окислительно-восстановительные процессы, оказывает противоишемическое действие. Является аденозиниметиком, что проявляется противосудорожным действием. Т_{0,5} составляет 2,5 часа в диапазоне доз от 0,6 до 2,4 г.

Показания к назначению рибоксина.

Используют в качестве антагониста галоперидола для лечения мышечной ригидности и олигокинетического синдрома (Афанасьев В. В., 1994; Лукин В. А., 1995), для комплексного лечения «адренергического» синдрома при отравлении трициклическими антидепрессантами. В настоящее время препарат изучают в качестве антагониста при отравлениях карбамазепином и эуфиллином.

Дозы рибоксина.

Вводят в вену в дозах 800—2400 мг/сутки (дозы для детей не отработаны). Препарат оказывает более выраженное действие при разведении его в гипертонических (10%, 20%, 40%) растворах глюкозы, (Лукин В. А., 1995).

Амрион (инокор).

Амрион является производным бипиридина, блокирует гидролиз цАМФ за счет селективного

угнетения цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы (Goodman L., Gilman A., 1996) в результате чего усиливает сокращение миокарда; его применяют для кратковременной стимуляции работы сердца при отравлениях блокаторами кальциевых каналов и бета-адреноблокаторами, резистентных к лечению другими препаратами. Применяют амринон в комбинации с атропином и допмином,

вводят внутривенно. Дозы амринона: насыщающая — 0,5 мг/кг (одномоментно), поддерживающая — от 2 до 20 мкг/(кг·мин).

Амринон (инокор) и его гомолог милринон (примакор) в настоящее время проходят клинические испытания при отравлениях кардиотоксическими средствами.

Иммунные противоядия

В клинической практике применяются только антитела к дигоксину, но в настоящее время проходят клинические испытания антитела к трициклическим антидепрессантам (Olson K., 1990; Goldfrank L., 1994).

Дигоксин-специфические антитела назначают с целью «молниеносной детоксикации» от-

равлений гликозидами наперстянки, проявляющихся брадикардией и блоками проведения 2-й, 3-й степени, желудочковыми тахикардиями, выраженной гиперкалиемией (каждые 40 мг Fab-фрагментов блокируют 0,6 мг дигоксина) (см. II том).

На рис. 7 представлена шкала эффективности антагонистов ядов различных классов.

Антиоксиданты и антигипоксантами в лечении острых отравлений

Отравления многими ядами сопровождаются возникновением той или иной формы гипоксии, которая вызывает тяжелые нарушения метаболизма, морфологические изменения в тканях, сказывается на состоянии ребенка, вышедшего из острой фазы отравления, на протяжении часов, суток, а иногда месяцев и лет. Особенно при гемической гипоксии, вызванной метгемоглобинообразователями, угарным газом и пр.

Гипоксия нарушает транспорт электронов в цепи дыхательных ферментов митохондрий. Особенно ранима 1 фаза, осуществляемая при участии НАД-зависимых ферментов. Происходит накопление НАДН и развивается недостаток НАД⁺, являющегося акцептором H⁺. В результате нарушения функции электрон-транспортной системы в митохондриях страдает связанный с ней процесс окислительного фосфорилирования и образования АТФ. В клетках возникает дефицит энергии.

В этих условиях начинает активироваться второй этап дыхательной цепи митохондрий, осуществляемый при участии янтарной кислоты, образующейся в большом количестве из различных предшественников, особенно из аспарагиновой и глутаминовой кислот при участии аспартатаминотрансферазы, а в мозговой ткани из ГАМК и γ-оксимасляной кислоты. Образование янтарной кислоты может поддерживать энергообразование в митохондриях и способствовать выживанию тканей в условиях умеренной гипоксии, но при тяжелых ее формах и этот этап не может сохранить необходимое для жизни количество энергии в виде АТФ.

Это приводит к снижению поляризации клеточных мембран, к повышению проницаемости цитоплазматических и лизосомальных мембран, сопровождающемуся выходом лизосомальных ферментов и ионов K⁺ во внеклеточную жидкость. Последнее вызывает деполяризацию клеточных мембран, активацию потенциалзависимых кальциевых каналов и поступление Ca⁺⁺ в клетки. Недостаток АТФ и цАМФ нарушает депонирование Ca⁺⁺ (в эндоплазматическом ретикулуме мышечных клеток и в их кальцисомах) и активность кальциевых насосов, удаляющих кальций из клетки (в норме цитоплазматическая концентрация кальция в 10 000 раз меньше, чем во внеклеточной жидкости). Все это способствует накоплению свободного кальция в цитоплазме. Ион кальция активирует многие протеазы, фосфолипазы, другие липазы, что может привести к повреждению структуры клеточных и субклеточных мембран. Подчеркнем, что Ca⁺⁺ активирует протеиназу каллеин, переводящую ксантиндегидрогеназу в ксантиноксидазу. В норме ксантиноксидаза составляет 8% от суммы этих двух ферментов, а при гипоксии ее содержание увеличивается до 32%.

Из-за недостатка энергии нормальный обмен пуринов нарушается, из распавшегося АТФ накапливается гипоксантин. В дальнейшем при реоксигенации под влиянием ксантиноксидазы гипоксантин превращается в ксантин с образованием двух супероксидных анионов (O₂⁻), под влиянием этого же фермента ксантин превращается в мочевую кислоту с освобождением еще двух O₂⁻. Таким образом, из одной молекулы

Шкала эффективности антагонистов различных классов (Афанасьев В.В., 1996)

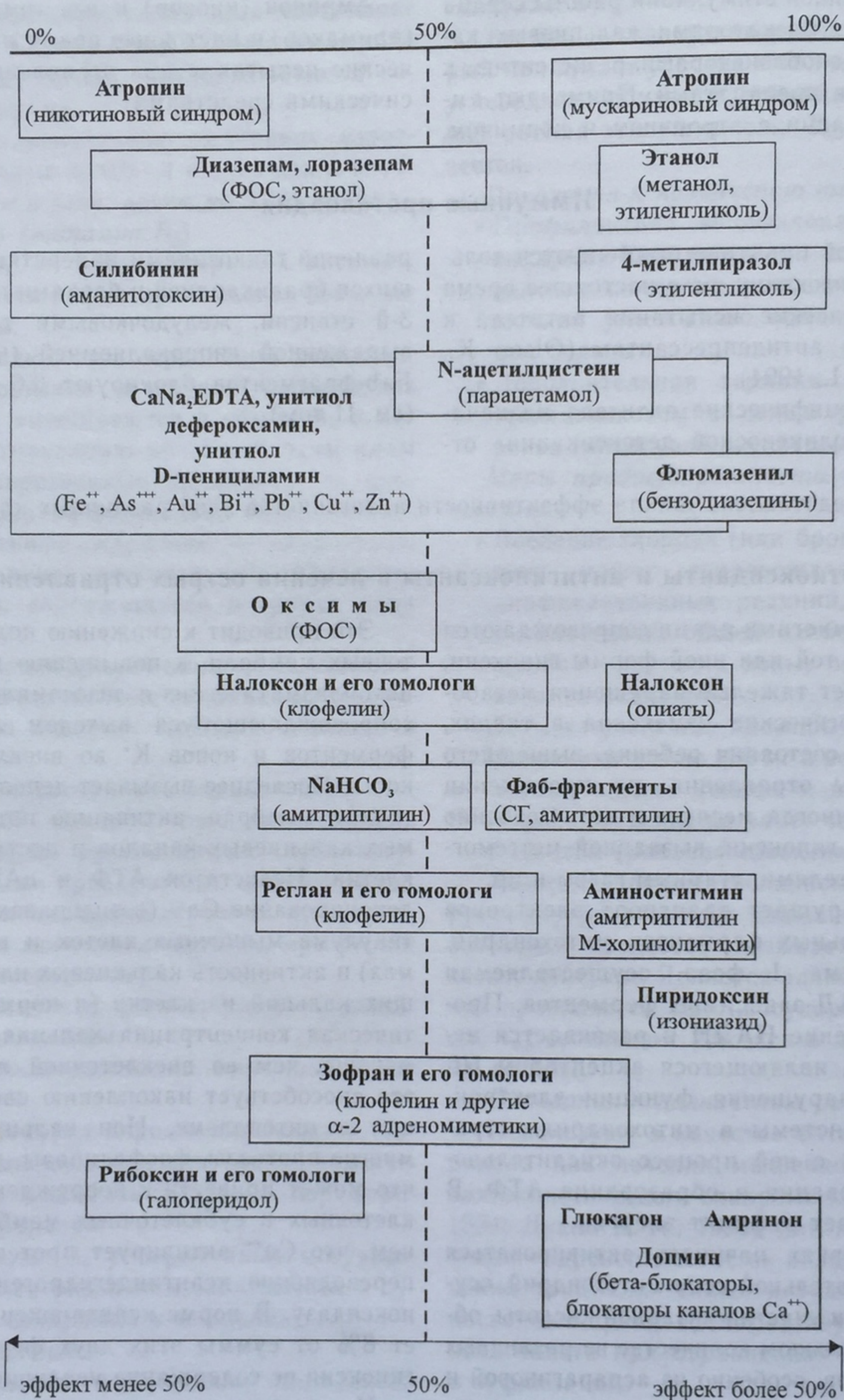


Рис. 7. Антагонисты ядов из различных фармакологических групп (прямоугольниками выделены антагонисты, в скобках обозначены яды, при отравлении которыми эти антагонисты применяются)

Из рис. 7 следует, что чем выше аффинность фармакологического антагониста к соответствующему рецептору, тем больший эффект этот антагонист оказывает при отравлении ядом-агонистом.

гипоксантина образуется четыре супероксидных аниона, теряется гипоксантин, который в норме реутилизирован на образование АТФ, и его ресинтез требует большей затраты энергии. Образовавшийся супероксидный анион — первая активированная форма кислорода, начинающая процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ), способного привести к гибели клетки.

В мозговой ткани активность ксантиноксидазы невелика, но в ней при активации кальцием фосфолипазы A_2 происходит интенсивное освобождение из фосфолипидов клеточных мембран свободных жирных кислот, особенно много арахидоновой кислоты (ее концентрация в условиях гипоксии может возрасти с 5 до 450 нмоль/г). При реоксигенации мозга из накопившейся арахидоновой кислоты образуются ее метаболиты: под влиянием циклооксигеназ — простагландины и обильное количество свободных радикалов, под влиянием липоксигеназ — лейкотриены (B_4 , C_4 , D_4). Свободные радикалы повреждают клеточные мембраны и содержимое клеток, а лейкотриены повреждают эндотелиальные клетки сосудов. Кальций, накопившийся в мышечных клетках сосудов приводят к их сокращению, что усугубляет нарушение кровотока в очаге ишемии.

Изменения в составе фосфолипидов мембран нарушают активность их протеинов, входящих в состав различных рецепторов, реагирующих на гормоны, медиаторы, эндогенные метаболиты и пр. В результате нарушается функция не только отдельных нейронов, но и всей системы.

Особо следует обратить внимание, что при ишемии мозга нарушается метаболизм глюкозы, которая в условиях гипоксии превращается в основном в лактат, приводящий к внутриклеточному ацидозу (рН внутри нейронов может снизиться до 6,64). При более длительной гипоксии мозга внутриклеточный ацидоз увеличивается из-за накопления свободных жирных кислот и рН снижается еще больше: до 6,08 (Mayer T. et al., 1987). Образованию лактата в нейронах головного мозга способствует и активация β -адренорецепторов катехоламинами, интенсивно накапливающимися в нем при гипоксии.

Ишемия головного мозга сопровождается его отеком. Различают 2 его стадии. Сначала из-за накопления лактата развивается цитотоксический (внутриклеточный) отек (в клетках глии через несколько минут). В этот период еще нет повышения внутричерепного давления. При более длительной ишемии возникает вазогенный (внеклеточный) отек — следствие повреждения сосудистой стенки и, что особенно важно, гемато-энцефалического барьера. При этом происходит экстравазация плазмы крови во

внеклеточное пространство мозга и повышается внутричерепное давление. Эта вторая фаза отека мозга развивается в течение нескольких часов. Повреждение сосудов может сопровождаться геморрагиями как в желудочки, так и в ткань мозга.

При гипоксии происходит аутоокисление оксигемоглобина, превращение части его в метгемоглобин. Это — результат перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембран эритроцитов, возникшего из-за недостатка антиоксидантной защиты. Кроме того, гипоксия приводит к увеличению P_{50} (p_aO_2 , при котором гемоглобин насыщен кислородом на 50%). Это — результат увеличения концентрации жирных кислот в крови, их взаимодействия с остатками аргинина в оксигемоглобине. Увеличение P_{50} сопровождается облегчением отдачи кислорода оксигемоглобином в тканях и в то же время окислением железа гемоглобина до трехвалентного, то есть образованием метгемоглобина и супероксидного иона. Образовавшийся супероксидный анион приводит к дальнейшим процессам ПОЛ мембран эритроцитов и других клеток. O_2^- — первая активная форма кислорода ($АФO_2$), который может превратиться в другие $АФO_2$: перекись водорода (H_2O_2), гидроксильный ион ($\cdot OH$) и атомарный кислород. Каждый из этих $АФO_2$ способен действовать на разные компоненты клеток: O_2^- преимущественно влияет на липиды, вызывая супероксидацию ненасыщенных жирных кислот (ПОЛ), что приводит к уменьшению текучести мембран, повышению их проницаемости, снижению мембранного потенциала, увеличению проникновения Ca^{++} в клетки, выходу лизосомальных ферментов. Все это нарушает нормальную функцию клеток, вызывает их некроз. Перекись водорода в основном влияет на белки, окисляя энзимы, содержащие сульфгидрильные группы. Гидроксильный ион нарушает синтез протеинов, нуклеотидов, жирных кислот. Синглетный кислород преимущественно влияет на нуклеиновые кислоты, приводя к гидроксилированию их оснований, образованию поперечных связей в молекулах, разрыву нитей ДНК.

Появление $АФO_2$ происходит в основном в процессе образования простагландинов, катехоламинов; под влиянием ксантиноксидазы. Ионы железа, меди способствуют образованию гидроксильных ионов из O_2^- и H_2O_2 .

В организме существуют антиоксидантные системы: ферментные (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза и др. пероксидазы) и неферментные (восстановленный глутатион, аскорбиновая кислота, токоферол, мочевины, таурин, особые белки, содержащие металлы переменной валентности: трансферрин,

лактоферрин, церулоплазмин, высокомолекулярные гликопротеины слизистых оболочек трахео-бронхиальной системы и желудочно-кишечного тракта).

Избыточное образование АФО₂ при гипоксии и при гипероксии приводит к истощению антиоксидантных систем, что способствует проявлению окисляющих свойств АФО₂.

Из сказанного следует, что при гипоксии необходимо одновременно назначать и антигипоксанта, и антиоксиданты, при гипероксии-антиоксиданты.

Антигипоксанта — вещества, повышающие резистентность организма или отдельных органов к кислородной недостаточности.

Антигипоксанта — вещества, подавляющие чрезмерно активированные свободно-радикальные реакции и ПОЛ.

Антигипоксанта

Различают специфические и неспецифические антигипоксанта.

К специфическим антигипоксантам относят вещества, способные в условиях гипоксии повысить активность энергосинтезирующих процессов, электронтранспортной дыхательной системы митохондрий, ферментов биологического окисления, улучшить транспортную функцию крови по доставке кислорода к тканям, предотвращать и/или устранять внутриклеточный ацидоз.

К антигипоксантам неспецифического действия относят сосудорасширяющие препараты, антиоксиданты, вещества, увеличивающие образование простагличина в сосудистой стенке, ингибиторы каскада арахидоновой кислоты, ингибиторы ксантиноксидазы.

Специфические антигипоксанта

γ-оксимасляную кислоту (ГОМК) и ее натриевую соль (оксибутират натрия) как антигипоксанта преимущественно используют при гипоксии мозга. ГОМК легко проникает через гемато-энцефалический барьер в мозг и в нейронах превращается в янтарный полуальдегид, образуя с ним систему, участвующую в транспорте Н⁺ от НАДН к флавиновым ферментам дыхательной цепи митохондрий. Этим она устраняет дефицит окисленной формы НАД, являющегося акцептором Н⁺ на первом этапе названной цепи от субстратов (пирувата, лактата, глутамата, малата, жирных кислот). Этим ГОМК способствует утилизации названных кислот, устранению внутриклеточного ацидоза. ГОМК, подобно ГАМК, способна превратиться в янтарную кислоту, на которую в условиях гипоксии происходит переключение дыхательных процессов в митохондриях. Этим ГОМК поддерживает окислительное фосфорилирова-

ние, образование АТФ, необходимого для функционирования нейронов, сохранения целостности клеточных и субклеточных мембран, удаления из клетки или депонирования в кальцисомах избытка Са⁺⁺ в цитозоле. ГОМК облегчает проникновение ионов калия в клетку, способствуя устранению гипокалигистии и внутриклеточного ацидоза (входящий в клетку ион калия вытесняет из нее ион водорода). Поэтому вместе с ГОМК необходимо назначать калия хлорид (в дозе равной 0,1 дозы ГОМК). Вводят ГОМК внутривенно медленно, так как при быстром введении могут возникать судороги.

Пирацетам (ноотропил, гамалон, пира-мем) — циклическое производное ГАМК, один из наиболее эффективных в настоящее время антигипоксанта. Он, как и ГАМК, способен превращаться в янтарный полуальдегид, а затем в янтарную кислоту, способствуя этим II этапу энергообразования в митохондриях, синтезу АТФ в условиях умеренной гипоксии. Под его влиянием увеличивается синтез РНК и протеинов, в том числе разнообразных энзимов. Пирацетам способствует утилизации глюкозы, активности гексозомонофосфатного (пентозного) шунта, являющегося поставщиком фруктозо-монофосфата и фруктозо-дифосфата — метаболитов гликолиза, утилизируемых по пути Эмбдена-Мейергофа, в процессе которого образуется АТФ и окисленный НАДФ, воспринимающий Н⁺ от окисляемых субстратов (в частности от пирувата и лактата), снижая их содержание в нейронах и других клетках организма. Кроме того, пирацетам улучшает мозговой кровоток и реологические свойства крови, уменьшая ригидность мембран эритроцитов.

Пирацетам активно используют при гипоксиях различного генеза, он оказался эффективным в лечении больных с острыми отравлениями барбитуратами и другими снотворными.

Активными антигипоксантами являются гутимин, амтизол, широко применяемые при различных формах гипоксии. Опыта в использовании их при отравлениях пока нет.

Токсикологам также следует обратить внимание на лекарственные препараты, увеличивающие доставку кислорода к тканям. К ним относятся: *пентоксифиллин (трентал)*, *милдронат*, *кавинтон (винпоцетин)*. Эти препараты снижают сродство гемоглобина к кислороду, тем самым увеличивая его отдачу тканям. К тому же пентоксифиллин и кавинтон повышают эластичность мембран эритроцитов, облегчая их прохождение по капиллярам. Милдронат способствует синтезу метгемоглобинредуктаз, что приводит к снижению содержания метгемоглобина в эритроцитах как при гипоксии, так

и при отравлениях метгемоглобинообразователями.

Вещества, способствующие образованию янтарной кислоты. К ним относятся препараты аспарагиновой кислоты (*панангин, аспаркам*) — субстраты для активности аспарат-аминотрансферазы, участвующей в образовании ГАМК. Кофактором трансаминазы является *пиридоксальфосфат*, и введение его (или *пиридоксина*) ускоряет этот процесс. Активирует трансаминазу *липоевая кислота*. В цикле трикарбоновых кислот образованию янтарной кислоты способствует *кокарбоксилаза*, входящая в состав кетоглутаратдегидрогеназы, и тиамин. Для активности сукцинатдегидрогеназы (флавинового фермента), утилизирующей янтарную кислоту, необходим *витамин B₂*, поэтому введение *рибофлавина, рибофлавина мононуклеотида* или *флавина* (натриевой соли рибофлавин-аденин-нуклеотида) улучшает функцию митохондрий и образование АТФ в условиях умеренной гипоксии.

Неспецифическими антигипоксическими свойствами обладают: ингибиторы синтеза простагландинов (НПВС), уменьшающие образование свободных радикалов; антикальциевые препараты, препятствующие поступлению Ca^{++} в клетку и созданию в ней цитотоксических его концентраций; β -*адренолитики* (особенно *анаприлин*), блокирующие активность катехоламинов, интенсивно освобождающихся во время средней тяжести гипоксии, и этим предотвращающие активацию гликолиза и накопление молочной кислоты в нейронах; *аденозин*, тормозящий поступление кальция внутрь клетки и утилизацию глюкозы (при гипоксии).

Антиоксиданты

Антиоксиданты назначают для предотвращения токсичности кислорода и активируемых им свободно-радикальных реакций и ПОЛ.

К антиоксидантам относится большое количество лекарственных средств, которые могут прямо взаимодействовать со свободными радикалами кислорода, устраняя их активность; связывать ионы железа и меди, катализирующие свободно-радикальные реакции; изменять структуру мембран, ограничивая доступность ненасыщенных жирных кислот (НЖК) для окислителей; повышать активность эндогенных антиоксидантных систем (супероксиддисмутаза, каталаза и др.)

Антиоксидантными свойствами обладают: α -токоферол (витамин Е), карнитин, церулоплазмин, эстрогены, эссенциале, флавоноиды, аллопуринол, Д-пеницилламин, димефосфон, НПВС, унитиол, пиразидол и ряд других препаратов. Некоторые из них давно применяют

при лечении острых отравлений, не имея в виду их антиоксидантные свойства. Однако, учитывая эти свойства, можно расширить показания к названным препаратам в клинической токсикологии.

α -Токоферол (витамин Е) взаимодействует с реактивными метаболитами кислорода, образуя гидропероксиды липидов, которые удаляются затем при участии фосфолипидглутатиона. Этим витамин Е прерывает цепь реакций, ведущих к распространению ПОЛ. Его называют антиоксидантом, «разрывающим цепь». α -Токоферол способен защитить легкие от токсического действия высоких концентраций кислорода.

Аскорбиновая кислота является донатором H^+ и способствует восстановлению свободных радикалов кислорода, преимущественно вне клетки.

Карнитин-эндогенный метаболит — необходим для нормального жирового обмена, ограничивает окисление липидов, тормозит образование гидроперекисей жирных кислот и этим сохраняет активность клеточных мембран. При острых гепатитах как вирусных, так и токсических (например, при отравлении парацетамолом) обнаружено резкое снижение уровня карнитина в плазме крови больных детей (до $25,7 \pm 2,14$ нМ/мл, вместо $50,72 \pm 1,4$ нМ/мл в норме). Назначение карнитина способствовало более быстрому восстановлению функции печени и выздоровлению детей (Ceccarelli M. et al., 1989).

Эссенциале — комбинированный препарат, содержащий незаменимые фосфолипиды, способные встраиваться в поврежденные клеточные мембраны; комплекс витаминов, обладающих антигипоксическими (тиамин, рибофлавин, пиридоксин, никотинамид) и антиоксидантными (α -токоферол, цианокоболамин) свойствами. Эссенциале эффективно подавляет процессы ПОЛ и одновременно повышает устойчивость к гипоксии.

Унитиол токсикологи обычно рассматривают как противоядие для лечения острых отравлений тяжелыми металлами, мышьяком, сердечными гликозидами, но он является и эффективным антиоксидантом. Его сульфгидрильные группы отвлекают на себя окисляющие радикалы, сохраняя этим активность сульфгидрильных групп различных биологически активных веществ, например, глутатиона.

Димефосфон — отечественный препарат, наряду со способностью увеличивать реабсорбцию бикарбонатов и ацидо-аммиогенез в почках, он повышает активность антиоксидантных систем крови, увеличивает активность окислительно-восстановительной системы глутатиона, предотвращая окисление его тиоловой группы. В итоге, он

способствует устранению ацидоза, тормозит образование и накопление продуктов ПОЛ.

Церулоплазмин стабилизирует антиоксидантную систему крови, связывая медь, устраняет ее активирующее влияние на образование гидроксильного радикала. Он снижает содержание в крови продуктов ПОЛ. Важен и его иммунопротекторный эффект, повышение функции фагоцитирующих нейтрофилов.

Аллопуринол обычно применяют в качестве противоподагрического средства, так как он тормозит образование мочевой кислоты. Этот эффект — результат ингибирования ксантиноксидазы. Аллопуринол во время реоксигенации препятствует образованию из гипоксантина и ксантина супероксидных анионов, то есть тормозит первоначальный этап свободно радикального окисления. Сохраняя гипоксантин, он способствует его утилизации, устраняет потерю пуриновых оснований, в результате на синтез молекул АТФ затрачивается в 6 раз меньше энергии, чем во время синтеза новых молекул макроэрга.

Д-пенициллинамин в клинической токсикологии используют в качестве комплексообразователя для связывания и выведение из организма тяжелых металлов, но он одновременно предотвращает активирующее влияние железа и меди на образование свободных кислородных радикалов (гидроксильного иона). Поэтому препарат полезен и при других отравлениях, сопровождающихся активацией ПОЛ.

Пиразидол — обратимый ингибитор МАО-А типа. При гипоксии и интоксикации кислородом МАО-А приобретает способность инактивировать не только катехоламины, но и глюкозамин, входящий в состав мембран эритроцитов. В результате при названных ситуациях возрастает микровязкость и ПОЛ мембран эритроцитов, а в плазме крови концентрация свободного гемоглобина. Назначение пиразидола за 30 мин до проведения гипербарической оксигенации предотвращает названные патологические явления, чем улучшает состояние больного во время и после нее.

Глава 10. Активная детоксикационная терапия

Необходимость использования методов активной детоксикации организма при острых отравлениях возникает в следующих ситуациях:

В токсикогенной стадии:

когда концентрация токсиканта в крови и его поступление превышают естественные возможности систем элиминации организма;

если биотрансформация токсиканта идет по пути «летального синтеза».

В соматогенной стадии:

в случаях системной или полиорганной недостаточности, когда больному требуется замещающая терапия.

Помимо антидотной терапии (глава 9), у детей и подростков из обширного перечня методов активной детоксикации, предлагаемых Е. А. Лужниковым и Ю. С. Гольдфарбом (1995), нашли применение только нижеперечисленные способы.

Методы детоксикационной терапии

I. Методы стимуляции естественных процессов очищения организма

1. Стимуляция выведения

Форсированный диурез:

- водно-электролитная нагрузка с гемодилюцией плазмозамещающими препаратами (гемодез);
- осмотический диурез;
- салуретический диурез;
- кислотный диурез.

Лечебная гипервентиляция легких (при отравлении СО).

II. Методы искусственной физико-химической детоксикации

1. Аферетические (разделение крови на фракции):

- гемаферез (замещение крови) (при отравлении метгемоглобинообразователями);
- плазмаферез.

2. Диализные, фильтрационные и сорбционные методы

Экстракорпоральные методы:

- гемо (плазмо-, лимфо-) диализ;
- гемодиализация;
- гемо-(плазмо-, лимфо-) сорбция;
- ультрафильтрация;
- биосорбция (ксеноперфузия селезенки, клеток печени).

Интракорпоральные методы:

- перитонеальный диализ;
- кишечный диализ;
- энтеросорбция.

В каждом конкретном случае выбор того или иного способа детоксикации диктуют такие факторы, как: физико-химические свойства и доза токсического вещества, время экспозиции яда и тяжесть отравления, степень компенсации витальных и основных функций организма ребенка и условия, в которых проводят терапию. Чем быстрее от момента приема токсического вещества начато лечение, тем более показано применение методов стимуляции функции естественных путей элиминации (желудочно-кишечного тракта, почек). При выраженных клинических проявлениях отравления, после проведения мероприятий по стабилизации состояния больного, обычно в комплекс терапии включают методы искусственной детоксикации. Физико-химические свойства токсиканта, особенности его фармакокинетики и степень расстройства функциональных систем организма пострадавшего, а также профессиональная умелость и техническая оснащенность медицинского персонала определяют, какой из способов афереза, диализа, сорбции или их комбинации показаны данному больному.

Методы стимуляции естественных процессов очищения организма

В токсикологии в настоящее время этим методам лечения, как более естественным, стремятся отдать приоритет. Свидетельством

этого является возрастающая роль энтеросорбции и активированного угля в терапии начальных этапов отравления и в предотвращении

гепатоэнтеральной циркуляции токсина (раздел А, гл. 8). В то же время на фоне первых проявлений резорбтивных эффектов яда и при их последующем нарастании многие годы первое место традиционно отдается способам, усиливающим элиминацию почками, и для летучих веществ — вентиляции легких.

Стимуляция выведения яда и его метаболитов почками.

Значительное число токсических веществ и их метаболитов элиминируются из организма почками, деятельность которых можно существенно усилить сочетанным применением инфузионной терапии и диуретиков.

Задачи инфузионной терапии:

1. Форсирование диуреза за счет дополнительной водно-электролитной нагрузки (через рот или парентерально).

2. Усиление выведения токсина путем регуляции рН крови и мочи с учетом рК яда (щелочной или кислотный диурез).

3. Снижение фракции свободного токсина в крови за счет его адсорбции коллоидными кровезаменителями — гемодилютантами и последующего усиленного выведения с мочой.

4. Усиленное форсирование диуреза за счет назначения диуретиков (осмотических или салуретиков).

Показания к инфузионной терапии, ее эффективность и характер зависят от свойств токсического вещества, состояния больного и условий проведения лечения:

Зависимость эффективности инфузионной терапии от свойств токсического вещества.

1. *Величина липофильной молекулы (м. м. 500 Д)* должна быть такой, чтобы она могла свободно фильтроваться через биологические (клубочки нефрона, брюшину) или искусственные мембраны (форсированный диурез, ФД, перитонеальный диализ, ПД, гемодиализ, ГД).

2. *рК токсина*, то есть величина рН, при которой половина молекул слабого основания или слабой кислоты остается в виде целой липофильной молекулы. Величины рК кислот и оснований варьирует в широких пределах (раздел А, глава 2). Напомним, что целые липофильные молекулы оснований и кислот способны диффундировать через клеточные мембраны, в том числе через мембраны клубочков и

Таблица 37

Показания к форсированному диурезу и диализной терапии в зависимости от характера яда (Arena J., 1972)

I	II	III
Немедленно	При клинических признаках	Неэффективны
Алкоголи Анилины Антифризы Борная кислота γ-бензен Гексахлорид Металлы Метанол Мышьяк (соли) Резерпин Ртуть (соли) Таллий (соли) Токсины грибов Тетрациклин Тиоцианат Фтивазид Хромовая кислота Четыреххлористый углерод Щавелевая кислота Этиленгликоль	Аминогликозиды Амфетамины Бромиды и другие галогены Барбитал Глютетимид Димедрол Дифенин Ингибиторы МАО Калий Кальций Камфора Карбоматы Левомецетин Литий Мепробамат Метаквалон Паральдегид Пенициллины Салицилаты Теofilлин Фенамин Фенацетин Фенитоин Хлоралгидрат Хлораты ХОСы Циклобарбитал Цефалоридин Этанол	Аминазин Амитриптилин Атропин Барбамил Диазепам Дигитоксин Дигоксин Имизин Кодеин Морфин Ниаламид Ноксирон Прозерин Тиопентал ФОС Хлордиазепоксид Этаминал

канальцев почек. Слабые кислоты (салицилаты, барбитураты) больше находятся в плазме ($pH = 7,4$) и лучше выделяются в щелочной моче; слабые основания (ФОСы, амфетамины, гуанидин, фенотиазины, стрихнин, алкалоиды) менее доступны для почечного клиренса и экскретируются в кислой моче ($pH = 5,5-6,0$).

3. *Меньшее связывание с белками плазмы* (50%: холинолитики, барбитураты короткой и средней продолжительности действия, некоторые наркотические анальгетики, ксантины, резерпин) облегчает диффузию вещества через естественные и искусственные мембраны.

4. *Малый (внеклеточный) объем распределения токсического вещества*, свидетельствующий о преимущественном его нахождении в плазме крови и во внеклеточной жидкости, способствует более быстрому его удалению из организма под влиянием инфузионной терапии.

5. *Токсические эффекты яда с малым объемом распределения прямо пропорциональны концентрации его свободной фракции в крови.*

6. *Ограниченная биотрансформация препарата и его высокий почечный клиренс* ($> 50\%$: адрено- и симпатомиметики, холинолитики, антигистаминные средства, наркотические анальгетики, противоэпилептические средства, ксантины, транквилизаторы) способствует более быстрой элиминации при диализе и инфузионной терапии.

Состояние больного и условия проведения терапии, ограничивающие ее возможности:

1. *Сниженная толерантность к водно-электролитной нагрузке* — наличие сердечной недостаточности, перегрузки малого круга кро-

вообращения, олиго-анурическая стадия острой почечной недостаточности.

2. *Дизгидрии*, предрасполагающие к патологическому перераспределению жидкости в организме (синдром неадекватного антидиуреза, гиперосмолярные нарушения, отек мозга, гипотензия).

3. *Отсутствие должного клинико-лабораторного контроля* ограничивает возможность применения более агрессивных методов инфузионной терапии.

С учетом перечисленных факторов Л. Агера (1972) разделил яды на 3 группы в зависимости от предполагаемой эффективности форсированного диуреза и диализа (см. таблицу 37).

Выбор метода форсирования диуреза зависит от тяжести состояния пострадавшего и характера принятого яда. Если ребенок в сознании и он способен пить, то ему на 6 часов назначают полиионный раствор типа «Оралит» или «Регидрон» в объеме, соответствующем $1/2$ возрастных потребностей в воде (см. таблица 38).

Оказывая помощь ребенку, необходимо контролировать у него почасовой диурез, относительную плотность мочи и содержание в ней натрия (см. табл. 39).

При повторной рвоте или наличии клинических признаков нарушения витальных функций лечение начинают с инфузионной терапии, включающей гемодилюцию низкомолекулярными коллоидными синтетическими кровезаменителями (гемодез — 10 мл/кг). Внутривенное введение глюкозо-солевых растворов осуществляют в течение 4—6 часов со скоростью 15 мл/(кг·ч). Наиболее эффективна эта методика при отравлениях ядами с первичной

Таблица 38

Суточные потребности в воде у детей старше 1 месяца

Масса тела (кг)	Суточная потребность	Скорость введения (мл/(кг·ч))
до 10	100 мл/кг	40—50
11—20	$1000 + 50(n-10)$ мл	50—65
> 20	$1500 + 20(n-20)$ мл	65—80

n — масса тела ребенка в килограммах.

Таблица 39

Часовой диурез, относительная плотность и натрий мочи при водно-электролитных расстройствах у детей

Патологический синдром	Диурез мл/(кг·ч)	Относительная плотность мочи	Na мочи (мэкв/л)
Гиповолемия Дегидратация Шок	< 1	≥ 1.025	10—30
Острая почечная недостаточность	$\leq 0,5$	1.010—1.012	Около 50
Гиперволемия Гипергидратация	$\geq 3.5-4$	1.001—1.005	70—100

биотрансформацией в печени (тубазид, борная кислота), водорастворимых или образующих водорастворимый метаболит (обзидан). В зависимости от рК принятого яда инфузионную терапию проводят с добавлением ощелачивающих или подкисляющих растворов. При отравлениях барбитуратами, трициклическими антидепрессантами, салицилатами, уксусной эссенцией в инфузионную программу включают 2—4% растворы натрия гидрокарбоната (от 200 до 600 мг/(кг·сут); при отравлениях ФОСа-ми, стрихнином, фенотиазинами — 2 г аскорбиновой кислоты (1—5% раствор). Окончательно дозировку этих добавок контролируют по измерению рН мочи. При щелочном диурезе пределы рН = 7,5—8,0; при кислотном — менее 6,5.

При осложненных и тяжелых степенях острых отравлений больному для усиления диуреза дополнительно с водной нагрузкой и регуляцией рН мочи назначают мочегонные средства. В этих случаях период форсированного диуреза делят на 2 этапа. Задача первого из них — ликвидировать сопутствующую дегидратацию (например, при отравлениях салицилатами) и исключить олигурическую стадию острой почечной недостаточности (отравления гемолитическими ядами и др.). Цель второго этапа — непосредственное проведение активного форсированного диуреза.

Терапию начинают с обеспечения доступа к сосудистому руслу ребенка. В подобной ситуации предпочтение следует отдать чрезкожному зондированию центральных вен (подключичной

или яремной) с тем, чтобы иметь возможность длительной и, при необходимости, быстрой внутривенной инфузии больших объемов жидкости под контролем центрального венозного давления. Одновременно больному в мочевой пузырь помещают постоянный катетер. Затем в течение двух часов проводят внутривенную водную нагрузку из расчета 15—20 мл/(кг·ч) инфузионной смесью из синтетических низкомолекулярных кровезаменителей и глюкозо-солевых растворов. По характеру реакции больного на нее на основе клинко-лабораторных данных (таблица 40) оценивают, ликвидирована ли исходная дегидратация и какова функция почек ребенка.

При отсутствии у ребенка клинко-лабораторных признаков почечной недостаточности, с третьего часа лечения переходят к следующему этапу форсированного диуреза. Начинают применять диуретики, переходят на режим щелочной или кислотной нагрузки, назначают внутривенно калийсодержащие препараты (1,5—2 мл 7,5% раствора КСI, то есть 1,5—2 мэкв K^+ , на 100 мл инфузионной среды), резко увеличивают количество внутривенно вводимой жидкости (в 2—3 раза в сравнении с возрастными потребностями).

Стимуляцию диуреза осуществляют осмотическими (маннитол, сорбитол) или салуретическими (лазикс) мочегонными средствами. Чем меньше возраст пострадавшего, чем может быть более выражена у него декомпенсация кровообращения и дыхания, тем больше следует отдавать предпочтение лазиксу (одномоментная доза внутривенно — 1—3 мг/кг). При отеке

Таблица 40

Клинко-лабораторные признаки различных видов дегидратации

Система, орган, показатель	Вододефицитное обезвоживание	Изотоническое обезвоживание	Соледефицитное обезвоживание
Нервная система	Возбуждение, жажда	Вялость, сомнолентность	Сопор, кома, судороги
Температура тела	Гипертермия	Субфебрильная	Тенденция к гипотермии
Кожа	Эластичная, теплая	Холодная, сухая, эластичность снижена	Дряблая, холодная, цианотичная
Слизистые оболочки	Очень сухие, запекшиеся	Сухие	Нередко покрыты слизью
Мышцы	?	Мягкие, тестообразные	Гипертоничны, подергивания
АД	Нормальное или повышено	Снижено или повышено	Низкое
Дыхание	Гиповентиляция, апное	?	Брадипное
Желудочнокишечный тракт	Частый, жидкий стул, рвота	Рвота	Рвота кофейной гущей, водянистый, обильный стул, парез кишок
Сосм плазмы	Повышена	Нормальная	Повышена
Уровень Na плазмы	Повышен	Нормальный	Повышен
Концентрация общего белка плазмы	Нормальная	Повышена	Повышена
Количество эритроцитов	Нормальное	Повышено	Повышено
Гематокрит	Нормальный	Повышен	Повышен
Диурез	Вначале нормальный	Снижен	Снижен
Относительная плотность мочи	1.001—1.018, затем 1.025—1.035	Нормальная	Выше 1.025, затем ниже 1.010

мозга положительный эффект оказывают осмотические диуретики, которые вводят в виде концентрированных (10—15%) растворов со скоростью 2—3 мл/мин в дозе 0,5—1,0 г сухого вещества на 1 кг массы тела. Полезно их сочетать с реополиглюкином (реоглюманом) или с 5% раствором альбумина.

В каждом конкретном случае необходимый объем водной нагрузки регулируют в соответствии с характером диуретической реакции с тем, чтобы на фоне усиленного диуреза суточный баланс жидкости не выходил за пределы $\pm 1,5$ —2% массы тела больного. Контроль за лечением методом форсированного диуреза осуществляют по динамике почасового диуреза, относительной

плотности или осмотической концентрации мочи и ее рН. Часовой диурез до выхода пострадавшего из состояния интоксикации должен превышать возрастную норму в 2—3 раза, реакция мочи в зависимости от рК яда должна быть щелочной или кислой, а относительная плотность ниже 1.008. Показанием к повторному назначению диуретиков служат: снижение часового диуреза до нормы на фоне сохраняющейся симптоматики интоксикации или (при применении осмотически активных препаратов) относительная удельная плотность мочи ниже 1.018.

Наиболее частыми осложнениями форсированного диуреза являются гипергидратация и дизэлектrolитемия.

Методы искусственной физико-химической детоксикации

Активное внедрение современных технологий в медицину привело к выделению новых разделов в клинической практике, среди которых в последние десятилетия активно развиваются методы эфферентной терапии (Лопухин Ю. М., 1995). Необходимость в высокой технической оснащенности, наличия углубленных знаний роли физико-химических процессов в развитии и течении патологических синдромов обусловили создание новой клинической специальности — эфферентолог. Задача представителей других клинических специальностей, в том числе токсикологов и реаниматологов, в настоящее время в большей степени состоит в знании показаний к применению методов диализа, сорбции и афереза, принципов их терапевтического воздействия и возможности возникновения и лечения осложнений и в наименьшей мере в техническом умении использовать эти методы (Лопаткин Н. А., Лопухин Ю. М., 1989).

Факторы, определяющие возможность и необходимость активной экстракорпоральной детоксикации.

Абсолютные показания к экстракорпоральной детоксикации при отравлениях:

1. Трудно поддающаяся терапии интоксикация с расстройством витальных функций, особенно с арефлексией, при отсутствии декомпенсации центральной гемодинамики;

2. Осложнения соматогенного периода (гипергидратация, ЗСН, отек мозга, стойкий парез кишечника).

При отравлениях ядами, угнетающими ЦНС:

3. Признаки тяжелой интоксикации: кома > 48 ч с почечной и печеночной недостаточностью и/или нулевая линия на ЭЭГ.

Относительные показания к экстракорпоральной детоксикации при острых отравлениях:

1. Прием потенциально летальной дозы препарата с его высокой биосвоемостью.

2. Потенциально летальный уровень яда в сыворотке крови.

3. Отравление веществом, биотрансформация которого приводит к образованию токсических метаболитов («летальный синтез»).

4. Неэффективность традиционной терапии.

5. Присоединение потенциально опасных осложнений.

6. Сочетанные отравления препаратами с синергидным механизмом действия (например, барбитураты, алкоголь, седативные средства, транквилизаторы).

7. Наличие предшествующих заболеваний, тяжесть которых может возрасти при отравлении.

Факторы, влияющие на эффективность методов физико-химической детоксикации.

Состояние больного.

Степень декомпенсации центральной гемодинамики и возможность поддержания эффективного перфузионного кровотока (систолическое АД > 60 мм рт. ст.);

Наличие клинических признаков расстройств гемостаза и их характер: например, гипокоагуляция как фактор риска кровотечения на фоне гепаринизации или использования других антикоагулянтов, необходимых для поддержания искусственного кровообращения.

Возможность доступа к сосудистому руслу ребенка для обеспечения экстракорпорального кровотока в объеме более 20—40 мл/мин.

Особенности токсического вещества.

Для методов, основанных на диализе и ультрафильтрации, необходимо учитывать характеристику физико-химических и фармакокинетических параметров, приведенных в главе 2.

Для сорбционных методов имеют значение следующие характеристики:

характеристика яда: наличие свободных активных групп радикалов, аффинность к сорбенту, конфигурация и размер молекулы вещества, связь с белками и гидрофильность;

фармакокинетика яда, улучшающая адсорбцию: медленное распределение, малый объем распределения;

характеристика адсорбента и мембраны: наличие на поверхности активных функциональных групп, развитая пористая структура, конфигурация пор, аффинность к яду, структура поверхности, покрытие поверхности;

параметры процедуры: большее поглощение при низкой скорости экстракорпорального кровотока и большом суммарном объеме перфузии (4—6 ОЦК), рН крови, ее температура и вязкость.

Методы афереза в большей степени эффективны при отравлениях токсическими веществами, хорошо растворимыми в липидах, имеющими высокий процент связи с белками плазмы крови и замедленное распределение (дифенин, дигоксин, тобрамицин); препараты с «летальным синтезом» — тубазид (переход в изониазиды)). Отравления β -блокаторами, такими как обзидан, тимолол — требуют интенсивного плазмобмена (в сутки — не менее 3 ОЦП больного). Заменную трансфузию крови, как метод гемафереза, при острых отравлениях в настоящее время применяют редко. Одним из немногих показаний к ее использованию осталось лечение интоксикаций метгемоглобинообразователями.

Ориентиром для выбора метода активной детоксикации могут служить данные, приведенные в таблице 37. Яды, относящиеся к препаратам I группы, как правило, требуют применения методов, основанных на принципе диализа.

Яды III группы лучше удалять с помощью сорбции или афереза.

Нередко при острых отравлениях целесообразно сочетать различные методы экстракорпоральной детоксикации одновременно, либо менять их в процессе лечения. Так, при отравлениях ФОСами показано максимально раннее применение сорбционных методов, с последующим присоединением плазмафереза. Аналогичной тактики следует придерживаться при терапии острых отравлений препаратами железа.

Для эффективности детоксикации очень важно, чтобы ее использовал персонал, владеющий методами экстракорпорального очищения и оснащенный необходимой аппаратурой и медикаментами.

Осложнения методов искусственной физико-химической детоксикации.

Осложнения сосудистого доступа: повреждение, воспаление кровеносного сосуда, экстравазация.

Осложнения экстракорпоральной циркуляции: нарушение притока и оттока крови, повреждение или разгерметизация экстракорпорального контура, артериальная гипотензия, ознобы.

Осложнения искусственной гипокоагуляции: кровотечения и тромбоз.

«Специфические» осложнения метода детоксикации:

гемодиализа (ГД) — дизэлектролитемия, синдром «отдачи», анафилактический шок;

перитонеального диализа (ПД) — перитонит;

гемосорбции (ГС) — тромбоцитопения, лейкопения, снижение уровня Са, К, глюкозы; синдром «отдачи» — для яда;

аферез (ПФ) — аллергические и анафилактические реакции.

Глава 11. Токсикосиндромы органной недостаточности и осложнения соматогенного периода

Последствия воздействий высоких доз ксенобиотика в период соматогенной фазы и далее сопровождаются развитием симптомокомплексов, едва ли различимых от самостоятельных нозологических форм (например: астено-вегетативные синдромы, гормональные нарушения,

поражения нервной системы, почечная, печеночная недостаточность и т. д.). Клинические проявления этих повреждений выявляют с конца вторых — начала третьих суток от начала отравления. Они представляют собой результат органических изменений клеточных структур.

Повреждения нервной системы

В конце токсикогенного и начале соматогенного периодов острых отравлений с одной стороны, могут сохраняться последствия повреждения центральной нервной системы в виде за-

тянувшейся комы или даже смерти мозга, с другой стороны — могут проявиться токсические периферические нейропатии.

Длительная кома

Утрату сознания, продолжающуюся более 48 часов, выделяют в группу, так называемых, затянувшихся, или длительных ком (Rogers M., 1995), при которых прогрессивно возрастает вероятность сохранения остаточных неврологических последствий. Затянувшаяся кома чаще всего является результатом перенесенной гипоксии или метаболических нарушений (гипо- или гипергликемии, накопления псевдомедиаторов, токсических среднепочечных жирных кислот и др.) и их последствий — гибели части нейронов и паранекротического отека — набухания мозга (ОНМ).

Клинически ребенок имеет симптоматику вялой комы с неадекватным самостоятельным дыханием и требует респираторную поддержку. Центральная и периферическая гемодинамика может быть компенсированной. В некоторых случаях имеются признаки тенториального вклинения. В дальнейшем возможны три варианта развития процесса. При адекватной терапии и благоприятном течении наблюдается постепенный регресс неврологических симптомов, выход из комы и после длительного восстановительного периода с активной реабилитацией — полное выздоровление ребенка. Под нашим наблюдением был больной с отравлением беллоидом, комой в течение 19 дней и последующим положительным катамнезом. Второй вариант типичен для случаев комы с неадекватной или запоздалой терапией, когда на этапе первичной стабилизации состояния возможно глубокое ги-

поксическое повреждение центральной нервной системы и смерть мозга, что в случае сохранения жизни приведет к развитию вегетативного состояния. И последний вариант, в течение нескольких суток — нарастание глубины комы, декомпенсация гемодинамики, развитие рефрактерной гипотермии, парадоксальной полиурии и летальный исход.

В настоящее время в нашей стране нет юридически принятых критериев смерти мозга, тем не менее в специальной литературе к ним относят вялую кому, полную арефлексию, фиксированные в центральном положении, расширенные и не реагирующие на свет зрачки, отрицательный окуловестибулярный рефлекс, снижение температуры тела и невозможность согреть больного, полиурия на фоне артериальной гипотензии, не менее 48 часов изоэлектрическая линия на ЭЭГ. Однако при диагностике смерти мозга у детей в коме на фоне острого отравления необходимо учитывать, что большинство из клинико-функциональных признаков, на которых основывается этот диагноз, могут быть проявлением действия токсикантов:

расширенные фиксированные зрачки — при отравлении «антихолинергическими» средствами и на фоне применения мышечных релаксантов;

отсутствие окуловестибулярных рефлексов — при отравлении свинцом, ртутью, толуолом, ксилолом, мышьяком;

отсутствие мышечного тонуса — при отравлениях седативно-гипнотическими препаратами;

изоэлектрическая линия ЭЭГ возможна на фоне действия седативно-гипнотических препаратов и при глубокой гипотермии.

Длительную кому при острых отравлениях у детей обязательно надо дифференцировать с нейроинфекциями (менингитом, энцефалитом). Основой дифференциального диагноза в этих случаях является исследование цитоза и концентрации белка в цереброспинальной жидкости. Люмбальную пункцию проводят на фоне оксигенотерапии и ИВЛ, придав больному положение с опущенным на 20—30° головным концом и после мероприятий по снижению внутричерепной гипертензии. Ликвор следует выводить медленно через иглу при не полностью удаленном мандрене. Быстрое удаление ликвора может осложниться смещением и вклинением мозга со сдавлением его ствола.

Стержнем лечения длительной комы в соматогенном периоде является поддерживающая терапия. На противопролежневом матраце ребенку придают строго горизонтальное положение. Тем не менее, во избежание образования пролежней, его периодически осторожно поворачивают на бок и обрабатывают камфорным спиртом кожу спины и ягодиц. Желательно проведение продленной (несколько суток или недель) ИВЛ, оптимально в режиме синхронизированной вспомогательной искусственной вентиляции (SIMV) с положительным давлением выдоха не более + 4 см вод. ст. Как правило, в этот период режим гипервентиляции мало эффективен, поэтому параметры ИВЛ нужно подбирать, чтобы p_aCO_2 было в пределах 30—40 мм рт. ст. Следует стремиться максимально избе-

гать ситуаций, при которых возрастает внутричерепное давление: гипоксии, гиперкапнии, нарастания внутригрудного давления. Отсюда, необходимо тщательно следить за проходимость эндотрахеальной трубки и дыхательных путей (постоянное увлажнение и подогрев вдыхаемой газовой смеси, по показаниям — санация трахеобронхиального дерева). При нормальной функции желудочно-кишечного тракта ребенку начинают зондовое гастральное или энтеральное кормление с постепенным наращиванием калоража до 120—140 кал/(кг·сут). Если имеются проблемы с кормлением, то проводят поддерживающую инфузионную терапию и парентеральное питание. Объем жидкостной нагрузки должен соответствовать возрастным потребностям в воде, но целесообразно добиваться умеренной дегидратации больного путем поддержания нулевого или отрицательного водного баланса, регулируя диурез назначением салуретиков (контролировать и при необходимости корректировать гипокалиемию!) или инфузией 2—3 мкг/кг·мин допамина. В состав инфузионной среды должны быть включены трансфузия эритроцитарной массы (при Ht больного $\leq 30\%$) и переливание свежзамороженной плазмы (при уровне общего белка плазмы ≤ 55 г/л) в однократной дозе — 5—8 мл/кг. Кома продолжительностью более суток при отсутствии у ребенка судорожной готовности является показанием для назначения ноотропных препаратов (пирацетам — 50 мг/кг). Обязательна профилактика госпитальной инфекции (антибиотики первого выбора, обычно полусинтетические пенициллины с аминогликозидами).

Токсические поражения периферических нервов

Периферическую нейропатию вызывают различные яды и лекарственные препараты. В основном, поражение проявляется в соматогенной фазе, в период последствий, хотя при некоторых отравлениях (например, таллием) нейропатия развивается в ранней токсигенной фазе, а также в результате хронического действия химических факторов малой интенсивности (Люблина, Минкина Н. А., 1979). Клинические проявления периферической нейропатии включают потерю чувствительности дистальных отделов нервных стволов (сенсорная нейропатия по типу «перчаток») и нарушения двигательных функций (моторная нейропатия с развитием мышечной слабости, болей, атаксии). Также могут быть смешанные формы токсических нейропатий. Топическая локализация может быть различной, в виде диффузных или локализованных поражений, соответствующими будут и ее клинические проявления. Морфологической ос-

новой периферической нейропатии являются поражения дистальных аксонов двигательных и чувствительных нервов (аксонопатия), демиелинизация нервных волокон (с выпадением проприоцептивного чувства и вибрации и сохранением температурного и болевого чувства) и/или гибель тел нейронов (нейропатия), особенно дорсальных ганглиев. Последнее поражение — в виде сенсомоторной атаксии с обильной вегетативной симптоматикой — наблюдается при передозировках пиридоксина (Albin R. et al., 1987). В таблице 41 представлены основные токсиканты, которые вызывают развитие периферической токсической нейропатии.

В основе развития токсических нейропатий лежат метаболические нарушения обмена глутатиона, обмена белка и изменение мембранной проницаемости лизосом (Masson C. et al., 1992).

Диагностика и терапия периферических нейропатий являются прерогативой невропатологов.

Рабдомиолиз

Рабдомиолиз — некроз волокон поперечно-полосатых мышц. Причина развития рабдомиолиза до конца не ясна. В токсических дозах его чаще всего вызывают соединения центрального действия, в терапевтических — препараты, ускоряющие метаболизм и выведение липидов. В таблице 42 представлены лекарственные препараты, отравления которыми способны вызвать рабдомиолиз или его элементы. Первоначально он может протекать бессимптомно, но уже в начале соматогенного периода выраженный острый рабдомиолиз может проявляться различной симптоматикой: миалгия, мышечная слабость, миогло-

бинурия, которые нарастают по времени. Затем острая миопатия, миастенический синдром прогрессируют и заканчиваются некрозом мышечной ткани. Часто, как осложнение миоглобинурии, присоединяются канальцевый некроз почек и острая почечная недостаточность.

Развернутый рабдомиолиз полностью инвалидизирует больного (Chichmanian R. et al., 1991). Специфического лечения нет. В начале патологического процесса его можно попытаться приостановить 3—5 сеансами гипербарической оксигенации. При миоглобинурии необходимо проводить активную профилактику ОПН.

Повреждения респираторной системы

Синдром дыхательных расстройств взрослых (СДРВ)

СДРВ, или некардиогенный отек легких — одно из наиболее частых и прогностически неблагоприятных осложнений соматогенного периода острых отравлений. Он развивается под влиянием большого количества как экзогенных (отравления бензином, керосином, скипидаром, регургитация и аспирация на фоне воздействия коррозионных ядов), так и эндогенных факторов, сопровождающихся активацией комплемента и полиморфоядерных лейкоцитов под влиянием ишемии (шока) или воспаления. Эти воздействия включают каскад патологических реакций

(активизация цитокинов и эйкозаноидов, освобождение свободных кислородных радикалов, перекисное окисление липидов), которые повышают проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны настолько, что через нее в интерстициальное пространство легких начинают проникать белки (альбумины).

Некардиогенный отек легкого проходит 2 стадии:

1. интерстициальный белковый;
2. альвеолярный с образованием гиалиновых мембран, вторичным дефицитом сурфактанта и

Таблица 41

Яды и препараты, приводящие к развитию периферической токсической нейропатии

Клинические проявления токсической нейропатии	Препараты
преимущественно сенсорная	левомецетин, этионамид, нитрофураны, адриамицин, кальция хлорид, эрготамин, тиюрацил, пиридоксин
преимущественно моторная	сульфаниламиды, амфотерицин В, имипрамин, дапсон, бромистый метил
смешанного типа (сенсо-моторная)	изониазид, этамбутол, стрептомицин, нитрофураны, метронидазол, винкристин, гидралазин, амиодарон, дизопирамид, клофибрат, препараты золота, индометацин, колхицин, хлорохин, бутадиян, дисульфирам, толбутамид, ноксирон, амитриптилин, мышьяк, дифтерийный токсин
парестезии	налидиксовая кислота, стрептомицин, пропранолол, хлорпропамид, метизергид

Таблица 42

Лекарства, токсины и метаболические нарушения, способные вызвать рабдомиолиз

Рабдомиолиз	Препараты и токсины
Развитие рабдомиолиза от терапевтических доз	клофибрат, эпислон-аминокапроновая к-та, никотиновая к-та, амфотерицин В, колхицин, циклоспорин, ибупрофен, изониазид, ловастатин
Развитие рабдомиолиза от токсических доз	то же + амиодарон, хингамин, этанол, кортикостероиды, героин, фенциклидин, бета-адреномиметики, циметидин, сульфаниламиды, пенициллин, укусы ядовитых змей, пауков, шершней, микробные токсины (<i>clostridium perfringens</i>)
Рабдомиолиз, связанный с лечением острых отравлений у детей	при метаболических нарушениях (гипокалиемия, гипер-гипонатриемия, гипомagneмизм, метаболический ацидоз) при назначении ипекакуаны, солодки, слабительных

распространенными микроателектазами легких («опеченением» легких).

Морфологическая картина второй стадии напоминает болезнь гиалиновых мембран у недоношенных детей. Отсюда возникло название некардиогенного отека — СДРВ.

Клиническая картина СДРВ проявляется постепенным развитием и нарастанием тяжести острой шунто-диффузионной дыхательной недостаточности в виде кислородозависимости больного. Первые симптомы ОДН — прогрессирующие тахипное, тахикардия, усиливающийся цианоз, требующий постоянного повышения фракции кислорода во вдыхаемом воздухе. Эти симптомы впервые проявляются в конце вторых суток течения отравления, а клиническая симптоматика максимально разворачивается к 4—5 суткам. На ранних этапах СДРВ у ребенка выявляют дыхательный алкалоз с компенсированным метаболическим ацидозом, затем присоединяется гипоксемия. Для поддержания нормального парциального давления и насыщения кислорода в крови больному требуется все более высокая концентрация газа во вдыхаемом воздухе. Даже 100 % кислород становится не эффективным. Окончательным свидетельством декомпенсации является повышение парциального давления углекислоты в артериальной крови выше 60 мм рт. ст. Состояние больного несколько улучшает ИВЛ с ПДКВ.

Достаточно типична динамика патологического процесса в легких при СДРВ, выявляемая при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки. Процесс проходит 3 стадии:

1. Усиление легочного рисунка и расширение корня легкого, появление воздушной бронхограммы (перибронхиальный отёк).

2. «Инфильтраты» (чаще двусторонние) в нижних сегментах легких и прекардиальных от-

делах — «исчезновение» тени диафрагмы и «волосатая» сердечная тень.

3. «Белые» легкие — тотальное затемнение легочных полей, исчезновение границ сердечной тени, воздушная бронхограмма.

Если удастся в течение 7—9 дней предотвратить гибель ребенка от гипоксии, то постепенно дыхательная недостаточность ликвидируется. В 50—60% случаев гипоксия прогрессирует, приводя к полиорганной недостаточности и летальному исходу.

Основа лечения СДРВ — заместительная и поддерживающая терапия дыхательной недостаточности: ИВЛ с ПДКВ на фоне возможно более низких концентраций кислорода во вдыхаемом воздухе. Ряд авторов считает, что ее опасно повышать свыше 50% и что для больного даже более безопасна умеренная гипоксия, степень которой можно пытаться регулировать подбором оптимальной величины ПДКВ. Обнадеживающие результаты дает применение экстракорпоральной ультрафильтрации крови («сухой» диализ), либо гемофильтрации (DiCarlo J. V. et al., 1990). В последние годы при лечении СДРВ начали использовать ингаляции оксида азота для ликвидации легочной гипертензии, и в/в N-ацетилцистеин для стимуляции синтеза сурфактанта либо препараты сурфактанта (Lewis J. et al., 1994).

Что касается лекарственных воздействий на системный воспалительный процесс в малом круге кровообращения (кортикостероиды, пентоксифиллин, НПВС), то, несмотря на отдельные сообщения о положительных результатах их применения, тем не менее окончательно их эффективность не доказана. При инфузионной терапии желательное ограничение внутривенной водной нагрузки до 2/3 возрастных потребностей в воде и ограничение в применении коллоидных кровезаменителей и растворов альбумина. Обязательна антибиотико-терапия.

Пневмония

Пневмония — частое осложнение соматогенного периода при отравлениях седативно-гипнотическими ядами, опиатами, парами углеводородов и коррозионными веществами. К ее возникновению предрасполагают возможная микроаспирация прижигающими средствами, ограничение подвижности больного и «застой» в малом круге кровообращения. Этиология — чаще всего госпитальная грам-

отрицательная инфекция (клебсиелла, синегнойная палочка). По своему характеру заболевание является мультифокальной бронхопневмонией. Клинически у ребенка имеются физикальные признаки повреждения легких и дыхательная недостаточность. Основой лечения является этиотропная терапия (аминогликозиды, цефалоспорины 2—3 поколения) и респираторная поддержка.

Поражения почек

Почкам принадлежит основная роль в выведении токсических веществ и их водорастворимых метаболитов, преобразованных при реакциях конъюгации, что предрасполагает к развитию

токсической нефропатии, которую обнаруживают более чем в 30% всех острых отравлений (Лужников Е. А. и Костомарова А. Г., 1989). Токсическая нефропатия — это понятие собирательное. Ее

развитие и течение сопровождаются повреждением всей системы нефрона и недостаточностью функций почек в целом (фильтрации, секреции и реабсорбции).

Токсическая нефропатия проявляется одним из следующих синдромов: острой почечной недостаточностью, нефротическим синдромом и хронической недостаточности почек (таблица 43).

Острая почечная недостаточность (ОПН) проявляется в неспособности почек поддерживать гомеостаз. Ее развитие обуславливают преренальные, ренальные и постренальные причины (Наумова В. И., Папаян А. В. 1991).

Под влиянием преренальных причин снижается перфузия почечной ткани, перераспределяется почечный кровоток в результате гиповолемии, снижения МОК или развития шока. Гиповолемия может возникать при назначении высоких доз лазикса, слабительных, рвотных, а также из-за кровотечения, вызванного передозировкой производных кумарина (Goldfrank L, 1994). Практически к преренальным причинам ОПН следует отнести любые декомпенсированные расстройства гемодинамики вовремя (в течение 2—4 часов), не ликвидированные на этапе стабилизации состояния больного.

Ренальные причины ОПН при отравлениях в основном реализуются:

острым тубулярным некрозом в результате собственного действия яда, гипоксии, возникающей вследствие гипокции, а также повреждений, вызванных токсичными эндогенными продуктами метаболизма (миоглобином при рабдомиолизе, свободным гемоглобином плазмы при отравлении гемолитическими ядами). О развитии рабдомиолиза свидетельствует быстрый рост креатинина (более 0,1 мкм/л в сутки), мочевины и кретинфосфокиназы;

острым интерстициальным нефритом, который клинически почти не отличается от предыдущей патологии. «Лекарственный» интерстициальный нефрит является аутоиммунной патологией (Ten R. et al., 1988), однако у 25% отравленных интерстициальный нефрит протекает без аутоиммунного фона (Appel G. et al, 1983).

Постренальные причины связаны с обструкцией дистальных канальцев нефрона и собирающих трубок (сгустком, конгломератом солей и т. д.), либо с повышением внутрипочечного давления.

Предположить характер почечной недостаточности позволяет сопоставление часового диуреза с относительной плотностью, концентрацией

Таблица 43

Отравления, сопровождающиеся токсической нефропатией

Варианты токсической нефропатии	Токсические воздействия
Хроническая почечная недостаточность	
хронический интерстициальный нефрит, некроз сосочкового аппарата, хронический гломерулосклероз	НПВС и их комбинации, циклоспорин, тяжелые металлы (кадмий, свинец, бериллий, литий)
нефротический синдром	каптоприл, героин, НПВС, Д-пеницилламин, тяжелые металлы (золото, ртуть)
Острая почечная недостаточность	
преренальные причины	антигипертензивные, слабительные средства, диуретики, НПВС
постренальные причины	антихолинергические, ТЦА, бромкриптин, эрго-препараты, метизергид, LSD, антибиотики, фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин), бутадион
Ренальная (органическая) острая почечная недостаточность	
острый тубулярный некроз	антибиотики (аминогликозиды, цефалоспорины, полимиксины, амфотерицин В); антиметаболиты (метотрексат, цисплатина, рубомицин); гликоли, галогеноводороды, тяжелые металлы (висмут, хром, ртуть), фторсодержащие анестетики, аманитотоксин, гемолитические яды (мышьяк, нафталин, метгемоглобинообразователи), рабдомиолиз, НПВС
острый интерстициальный нефрит	аллопуринол, цефалоспорины, индометацин, рифампицин, ванкомицин, метициллин, тиазидные диуретики, каптоприл, дифенин, рифампицин (редко)

Таблица 44

Показатели функции почек при преренальных и ренальных причинах ОПН

Генез ОПН	Диурез мл/(кг·ч)	Относительная плотность мочи	Натрий мочи мм/л	Креатинин мочи/крови
Преренальная	≤ 1	≥ 1.025	20—50	> 20
Ренальная	≤ 0,5	1.001—1.010	< 20	< 20

натрия в моче и концентрационным коэффициентом по креатинину (таблица 44).

Дополнительным подтверждением повреждения нефрона является результат исследования мочевого осадка. Моча мутная. Розовый, красный или коричневый цвет мочи, сохраняющийся после ее центрифугирования, свидетельствует о гемоглобин- или миоглобинурии. Микроскопия осадка выявляет эритроцитурию, лейкоцитурию и цилиндрурию. Эритроциты и эритроцитарные цилиндры — признак поражения капилляров клубочков. Протеинурия в этот период редко бывает выраженной.

ОПН имеет стадийное течение, имеет 4 периода (преданурический, олигоанурический, полиурический и восстановительный). Развернутая клиническая картина ОПН на 3—4 сутки острого отравления, то есть во время олигоанурического периода, характеризуется снижением диуреза менее 0,5 мл/(кг·ч), гипергидратацией с периферическими отеками и, возможно, отеком легких, эклампсией, дизэлектролитемией, расстройствами кислотно-основного состояния и азотемией. Синдром расстройства электролитного обмена в типичных случаях проявляется гипонатриемией, гипохлоремией, гиперкалиемией, гипермагниемией, гиперфосфатемией, гипокальциемией. Наиболее опасно повышение уровня калия плазмы, так как во избежание фибрилляции желудочков сердца она требует экстренной терапии. Характер нарушения кислотно-основного равновесия зависит от соотношения между кислотно-выделительной функцией почек и осложнениями ОПН со стороны дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта. В неосложненной ситуации типичен метаболический ацидоз в сочетании с ацидотическим дыханием и респираторным алкалозом. Азот мочевины в период азотемии составляет 80—90% остаточного азота крови. Его увеличение зависит не только от степени нарушения функции почек, но и от интенсивности катаболизма.

Лечение в преданурическом периоде включает мероприятия, направленные на поддержание гемодинамики на этапе первичной стабилизации состояния. Дополнительная терапия необходима только при внутрисосудистом гемолизе, гемоглобинурии и миоглобинурии. Для предотвращения блокады канальцевой системы нефронов больному необходимо проводить щелочной форсированный диурез: при уровне АД > 60 мм рт. ст. назначение осмотических диуретиков (маннитол, со-

рбитол) с натрия гидрокарбонатом. Используют 1—2 мэкв/кг натрия гидрокарбоната в 15 мл/кг 5% раствора глюкозы с изотоническим раствором натрия хлорида (из расчета 1:1). Скорость инфузии корректируют таким образом, чтобы величина рН мочи была больше 7,5.

В период анурии синдромная терапия направлена в первую очередь на коррекцию гомеостаза. Коррекция и профилактика водно-электролитных расстройств решает 3 задачи: компенсацию потерь воды при перспирации, ликвидацию предшествующих дефицитов, возмещение продолжающихся потерь воды и электролитов.

Водный баланс поддерживают назначением суточного объема жидкости, равного перспирации (25 мл/кг), и количества мочи за предыдущие сутки. При отсутствии рвоты 60-70% суточного объема жидкости назначают через рот, остальное — внутривенно. Внутривенная нагрузка — кристаллоидные растворы солей, в том числе и натрия гидрокарбоната. Назначение только растворов глюкозы опасно из-за возможности отека мозга. Для снижения неблагоприятных последствий гиперкалиемии показано введение концентрированных растворов глюкозы с инсулином (100 мл 20% раствора глюкозы с 4—5 ед инсулина), 10% раствора глюконата кальция, промывание желудка, назначение слабительных (сорбитола, сульфата натрия). В лечении ацидоза существенное значение имеет обильное промывание желудка и кишечника щелочными растворами, назначение натрия гидрокарбоната внутривенно. Предотвратить избыточный катаболизм и накопление продуктов азотистого обмена помогает адекватная диетотерапия с калоражем до 120 кал/(кг·сут).

Основным методом поддерживающей терапии при ОПН является диализ (гемо- или перитонеальный). Принято считать показанием к гемодиализу у детей ухудшение общего состояния, гипергидратацию, не поддающуюся консервативному лечению, анурию продолжительностью более 2 суток, гиперкалиемию > 6,5 ммоль/л, ежедневный прирост мочевины > 5 ммоль/л, дефицит оснований свыше 10 ммоль/л. Однако при быстром прогрессировании уремической интоксикации (беспокойство, неукротимая рвота, нарастание неврологической симптоматики, расстройство сердечного ритма) лабораторные показатели могут иметь относительное значение.

Поражения печени

Печень является главным органом, где происходит биотрансформация ядов, в результате которой образуются нетоксичные (детоксикация) и токсические метаболиты (Тиунов Л. А.,

1992). Печеночные яды разделяют на два основных типа (Micromedex, Inc):

яды прямого дозо-зависимого гепатотоксического действия: парацетамол, ССI₄, этанол,

Таблица 45

Гепатотоксические средства

Тип нарушения	Токсикант
разрушение клеточных мембран и гибель гепатоцитов (гепатоцеллюлярный некроз)	парацетамол, тетурам, железо, изониазид, метотрексат, дифенин, тетрациклины, метилдофа, CCl_4 , ФОСы, мышьяк, медь, таллий, желтый фосфор, фенол и его гомологи, альдегиды, галогеноводороды, аманитотоксин, алкалоиды (горчака, гелиотропа) и др.
нарушение микроциркуляции	уксусная к-та, медный купорос, метгемоглобинообразователи
соединения, которые вызывают развитие холестаза	фенотиазины с алифатической цепью, этанол, эритромицин, нитрофураны, рифампицин, мисклерон (сгущает желчь)
соединения, вызывающие жировое перерождение печени (микростеатоз гепатоцитов)	глюкокортикоиды, этанол, вальпроат натрия, тетрациклины, НПВС (синдром Рея)
стимуляция опухолевого роста	андрогены, оральные контрацептивы, винилхлорид

тяжелые металлы, галогеноводороды, желтый фосфор, вальпроат натрия, тетрациклины, метотрексат, оральные контрацептивы;

яды, действие которых, связано с развитием реакций повышенной чувствительности при первичном контакте. В этих случаях токсический гепатит возникает при повторном контакте организма ребенка с аллопуринолом, аминазином, тетурамом, изониазидом, метилдофа, нитрофуранами, бутадиином, дифенином.

Токсическая гепатопатия, так же как нефропатия, — собирательное понятие. Интенсивность повреждения печени зависит от токсичности, длительности действия яда, частоты контакта с ним. В генезе гепатопатии выделяют три компонента:

снижение специфической функции гепатоцитов,

нарушение микрогемодинамики,

нарушение отделения желчи (Лужников Е. А., Костомарова А. Г., 1989).

К этому можно добавить, что некоторые лекарственные средства при длительном назначении вызывают развитие опухолевого роста (Leiber С., 1993) (табл. 45).

Важную роль в диагностике токсических поражений печени играет измерение активности ферментов, которые характеризуют функцию печени. На рис. 8 представлены основные ферменты печени, уровень которых последовательно повышается в плазме крови по мере развития повреждающего действия яда. Лабораторные показатели развития токсической гепатопатии становятся явными не сразу, в среднем подъем трансаминаз и других ферментов гепатоцитов отмечают через 24—36 ч после начала действия яда.

Токсическая гепатопатия специального внимания и терапии требует обычно только при развитии острой печеночной недостаточности или гепатоцеребрального синдрома. В этих слу-

чаях тяжелая гепатопатия проявляется прекомой (возбуждение, потеря аппетита, бессонница, кратковременные потери сознания, делирий) или комой (полная утрата сознания). У больного, кроме признаков гепатоцитолита, лабораторно выявляют доказательства поливалентной недостаточности функции печени: белокобразующей, углеводной, билирубинообразующей, детоксикационной и др. Наиболее информативными и быстро реагирующими параметрами функциональной недостаточности печени считают показатели протромбинового комплекса (Шувалова Е. П., Рахманова А. Г., 1986). Удлинение протромбинового времени и увеличение уровня непрямого билирубина плазмы держатся дольше в патологических пределах по сравнению с активностью трансаминаз крови. Наиболее опасными осложнениями острой печеночной недостаточности являются кровотечение из желудочно-кишечного тракта, а также развитие отека мозга и отека легкого из-за неадекватного антидиуреза, вторичного гиперальдостеронизма и высокой активности системы ренин-ангиотензин. В терминальной стадии может развиваться гепаторенальный синдром, генез которого окончательно не ясен. В отсутствие своевременного лечения смерть от печеночной недостаточности наступает на 5—7 день после отравления (Olson K., 1990).

Терапия острой печеночной недостаточности включает в себя следующий комплекс мероприятий:

1. Деконтаминация содержимого пищеварительного тракта, так как из просвета кишечника в организм поступают эндогенные и бактериальные токсины, которые не нейтрализует поврежденная печень — назначение внутрь аминогликозидов, энтеросорбция, применение лактулозы (препарат, способствующий изменению биоценоза кишечника и размножению молочно-кислых бактерий).

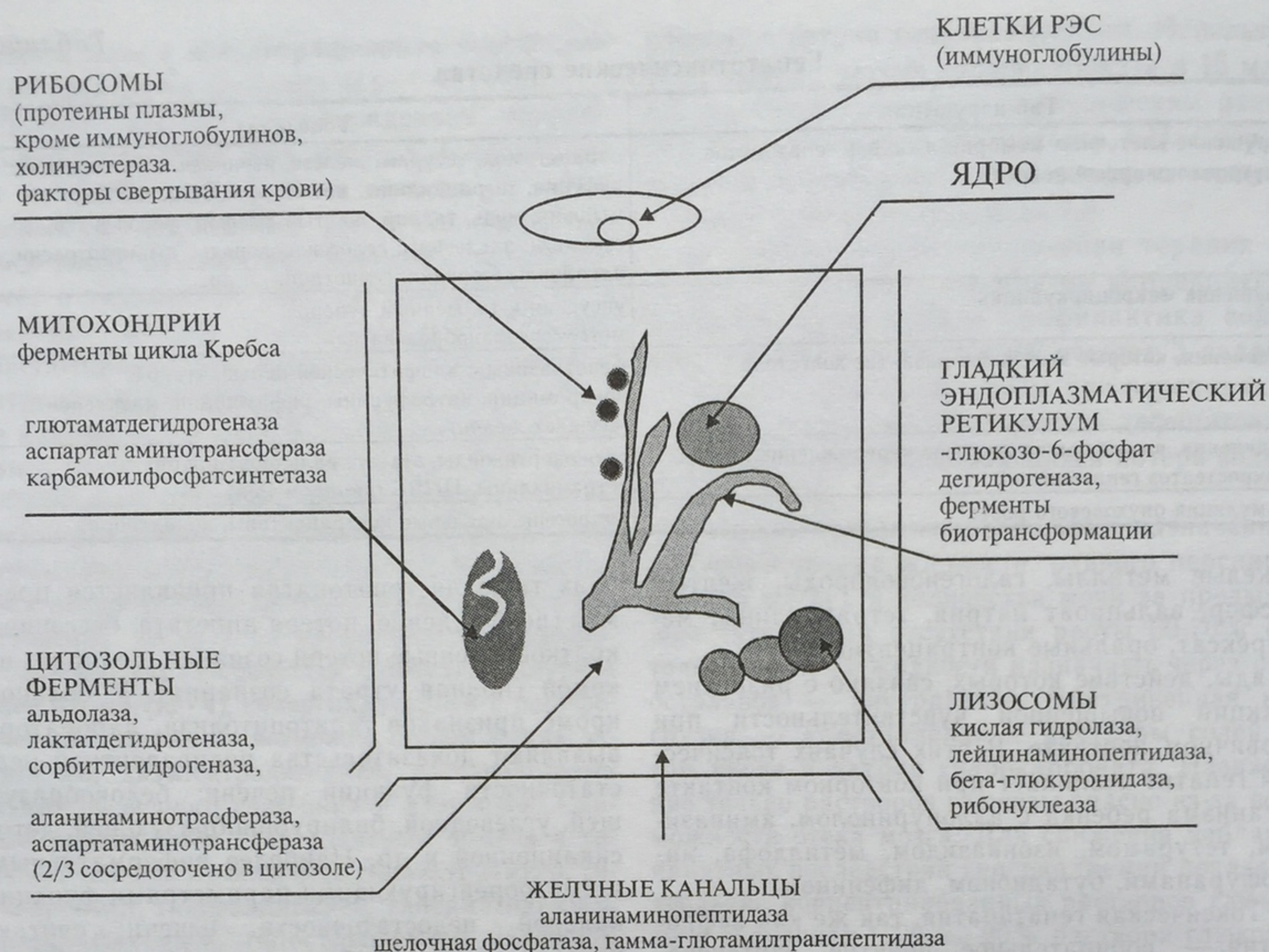


Рис. 8. Локализация основных ферментов печени и последовательность их высвобождения при цитолизе печеночной клетки (цит. по Хашен А. и Шейх А., 1979)

2. Создание условий для снижения образования эндогенных токсических продуктов в кровотоке и в тканях (псевдомедиаторов, циклических ароматических аминокислот, короткоцепочечных жирных кислот) — назначение Л-дофа, аргинина, инфузия аминокислот с боковой цепью (препарат — аминостерил А), ограничение нагрузки белком не более 1 г/(кг·сут).

3. Терапия отека мозга и профилактика гипергидратации и перегрузки натрием — применение осмодиуретиков (0,5—1,0 г/кг), ограничение суточной внутривенной нагрузки объемом 2/3 возрастных потребностей, суточной дозы на-

трия — 1 мэкв/кг на фоне использования 10—20% раствора глюкозы.

4. ИВЛ в режиме нормовентиляции с $PDKB \leq +4$ см вод. ст.

5. Раннее (на стадии прекомы) использование методов экстракорпоральной детоксикации (гемосорбции или интенсивного плазмообмена).

6. Применение глюкагона.

7. Профилактика геморрагических осложнений — контроль факторов свертывания протромбинового комплекса, переливание свежзамороженной плазмы, назначение витаминов К, В₁₂.

Поражения крови и костного мозга

Кровь является объектом токсического действия при резорбции, распределении и перераспределении многих ядов и их метаболитов. Гемотоксические средства разделяют на яды, которые вызывают дискразии крови, в основном токсическую апластическую анемию, агранулоцитоз и гемолитическую анемию (табл. 46).

Среди гемотоксических средств очень важными в токсикологическом отношении являются вещества, вызывающие поражение различных

ростков крови и развитие цитопений в дозах, превышающих суточные терапевтические. Мы приводим некоторые из них:

Острые медикаментозные агранулоцитозы считаются наиболее опасными, летальность при них достигает 10% (Solar-Celigny R. H., 1989). Число лейкоцитов при этих состояниях снижается до уровня менее $1 \cdot 10^9/\text{л}$, а нейтрофильных полинуклеаров, метамиелоцитов-миелоцитов составляет менее $0,3 \cdot 10^9/\text{л}$. Помимо

Таблица 46

Гемотоксические средства

Тип дискразии	Препараты
гемолитическая анемия (при дефиците Г-6-Ф-Д)*	налидиксовая к-та, нитрофураны, хингамин, примахин, сульфаниламиды, метиленовый синий
апластическая анемия*	аминазин, аспирин, метициллин, амфотеррицин В, азидотимидин, карбамазепин, хингамин, циметидин, этосуксимид, ибупрофен, мепробамат, метотрексат, метилдофа, метилтиоурацил, напроксен, сулиндак, окситетрациклин, пропазин, бактрим, висмут, соли золота, литий, Д-пеницилламин, бензол (толуол, ксилол), динитрофенол, галогеноводороды, ФОСы (паратрион), тиоцианаты
агранулоцитоз	НПВС (аспирин, парацетамол), антибиотики (бета-лактамы), фенотиазины, трициклические антидепрессанты, карбамазепин, рифампицин, спиронолактон, бактрим (триметоприм), бензол и его гомологи, галогенопроизводные бензола и др. ароматические галогеноводороды
нарушение свертывания	антикоагулянты (производные кумарина), антиагреганты (аспирин, курантил и т.д.), препараты, угнетающие VIII фактор свертывания крови (пенициллин, изониазид, аминазин, дифенин, нитрофураны, мышьяк), яды, угнетающие обмен фолиевой к-ты (этанол, метанол), ментол, бериллий, свинец

* представлены токсиканты, угнетающие различные ростки кроветворения.

средств цитостатического действия (алкилирующих соединений, препаратов нитрозилмочевин, циторабина) агранулоцитоз может возникать при действии медикаментов, лишенных цитостатических свойств. Считают, что степень цитопенического действия «не цитостатиков» пропорциональна принятой дозе (Briere J., 1989), за исключением случаев, связанных с развитием реакций повышенной чувствительности к действию препарата. К лекарствам, способным вызывать агранулоцитоз при отравлении относятся (см. таблицу 46):

- НПВС (производные пиразолона и индола, соли золота);
- психотропные (аминазин, имипарамин, и др.);
- противоэпилептические (карбамазепин, примидон, производные гидантоина);
- H₂ — гистаминоблокаторы (циметидин, ранитидин);
- противомикробные (бета-лактамы антибиотиков, сульфаниламиды, левомецетин);
- антигипертензивные (каптоприл);
- диуретики (тиазиды);
- противоаритмические (аймалин);
- антигипертензивные (все препараты);
- пероральные гипогликемизирующие (хлорпропамид, толбутамид).

В детской практике приведенные сведения следует учитывать при оценке тяжести как токсикогенной, так и соматогенной фаз отравлений. Диагноз медикаментозно вызванного агранулоцитоза ставится в тех случаях, когда исключены детские инфекции (инфекционный мононуклеоз), опухолевые заболевания крови (острый лейкоз), вирусный гепатит и собран

аллергологический анамнез больного. Диагностика основана на результатах гемограммы и клинической картины (лихорадка, ознобы, бледность кожного покрова, стоматит). Наиболее грозным осложнением является септицемия.

Анемии, вследствие нарушения образования эритроцитов, связанные с фармакологическими свойствами препарата, — в изолированном виде достаточно редки, однако гиперхромная макроцитарная анемия может возникать в результате отравления производными гидантоина, фенобарбитала. В таких случаях в состав терапии необходимо вводить фолиевую кислоту, т. к. развитие анемии такого типа связано с усилением биотрансформации фолиевой кислоты, вследствие токсического действия яда. Следует отметить, что злоупотребление алкоголем также может вызывать развитие анемии в результате вакуольной дегенерации эритроцитов (Fujioka S., 1992).

Гемолитические анемии могут возникать в токсикогенной фазе отравления при интоксикации уксусной кислотой, дихлорэтаном, нафталином и лекарственными препаратами для восстановления которых необходимы ферменты: глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа (Г-6-ФД) и глутатион-синтетаза (ГлутС), локализованные в эритроцитах. При врожденном дефиците Г-6-ФД особенно опасными становятся отравления хлорохином, примахином, аспирином, производными пиразолона, витамином К, при снижении активности ГлутС даже прием терапевтических доз парацетамола и производных нитрофурана сопровождается развитием гемолитической анемии.

Также выделяются острые гемолитические анемии, связанные с образованием иммунных комплексов, в ответ на прием хинидина, пенициллина, цефалоспоринов, допегита, сульфаниламидов.

Тромбоцитопении также могут возникать в токсикогенной фазе отравления производными вальпроевой кислоты и вследствие передозировки гепарина.

При отравлении гемотоксическими ядами, помимо контроля картины крови в токсикоген-

ной и соматогенной фазах интоксикации, необходимо проводить тщательный осмотр полости рта у ребенка и раннее начало терапии афтозного стоматита, часто осложняющего апластические процессы.

Лечение последствий токсического влияния ядов на кроветворение: заместительная терапия (трансфузия эритроцитарной массы, лейкоцези, антигемофильной и свежезамороженной плазмы крови) — проводят в сочетании с профилактикой вторичной инфекции.

1. Афанасов
2. Афонин
3. Биде
4. Вели
5. Вель
6. Воло
7. Дюк
8. Локт
9. Лужи
10. Луки
11. Хаше
12. Хэм
13. Bene
14. Beno
15. Bern
16. Bold
17. Bold
18. Brier
19. Ceco
20. Char
21. Chic
22. Don
23. Eller
24. Good
25. Fujio
26. Hun
27. Jaco
28. Just

Список литературы к разделу А

1. Афанасьев В. В. Острые отравления лекарственными веществами. Патогенез, клиника, диагностика, лечение с позиций медиаторного действия яда. — Автореф. дис. д-ра мед. наук. СПб, 1994. 40 с.
2. Афонин Н. В. Фармакологические свойства некоторых производных кумарина. — дис. канд. мед. наук. СПб, 1986. 12 с.
3. Бидерман Ф. М. Интенсивная терапия при тяжелых отравлениях карбофосом на догоспитальном этапе. — Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб, 1991. 21 с.
4. Великова В. Д. Сравнительная оценка аминостигмина как средства лечения острых отравлений препаратами холинолитического действия. — Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб, 1995. 17 с.
5. Вельтищев Ю. Е. Водно-солевой обмен ребенка. — М.: «Медицина», 1967. 307 с.
6. Володин Н. Н., Чехония В. П., Таболин В. А. и др. Оценка состояния гемато-энцефалического барьера у новорожденных детей различного гестационного возраста в норме и патологии. // Педиатрия. 1989. №3. С. 10—14.
7. Дюкс А. Побочное действие лекарств. — М.: «Медицина», 1984. 456 с.
8. Локтионов С. И. Противоядия // Неотложная помощь при острых отравлениях (справочник по токсикологии) / Ред. Голиков С. Н. — М.: «Медицина», 1977. С. 75—82.
9. Лужников Е. А., Костомарова А. Г. Острые отравления. — М.: «Медицина», 1989. 432 с.
10. Лукин В. А. Фармакотерапия ментальных нарушений, вызванных острыми отравлениями нейротропными средствами. — Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб, 1995. 18 с.
11. Хашен А., Шейх А. Очерки современной патологической биохимии. — М.: «Медицина», 1979. 342 с.
12. Хэм А., Кормак Д. Гистология. — М.: Мир, 1983. Т. 3, С. 163—237.
13. Benet L., Williams R., Table A. In The pharmacological basis of therapeutics. 8th edit. Eds. Gilman A., Rall T., Nies A. — New York, Pergamon Press, 1990. P. 1699.
14. Benowitz N. L. Cardiac disturbances in toxicologic patient. In Haddad et al., (Ed.) // Clinical Management of Poisonings and Drug Overdose. Philadelphia: WB Saunders Co., 1983. P. 65—98.
15. Berman L., Jegres H., Schreiner G. Hemodialysis an effective therapy for acute barbitone poisoning // J. A. M. A. 1956. V. 161. P. 820—827.
16. Boldy D., Heath A., Ruddock S., Vale J. Activated charcoal for carbamazepine poisoning // Lancet. 1987. V. 1. P. 1027.
17. Boldy D., Vale J., Prescott L. Treatment of phenobarbitone poisoning with the repeated oral administration of activated charcoal // Q. J. Med. 1986. V. 61. P. 997—1002.
18. Briere J. Agranulocytoses aiguës medicamenteuses Imprevisibles et graves, elles posent le problème de leur prevention // Rev. Prat. (Paris). 1989. Vol. 39, № 53. P. 73—74.
19. Ceccarelli M., Nutini P., Calevro L., Angelotti L., Lupetti L., Bartelloni M. Risultati preliminari sulla carnitinemia in bambini con patologia epatica // Minerva Pediatr. 1989. V. 41, № 5. P. 247—251.
20. Chan D., Gaudry P. Glasco Coma Score in Pediatric Poisonings // AACT UPDATE, 1995. Vol. 7, № 1.
21. Chichmanian R., Migot G., Spreux A. Rhabdomyolyses medicamenteuses. // Ann. Med. Interne. 1991. V. 142, № 8. P. 587—591.
22. Done A., Cohen S., Strebel L. Pediatric clinical pharmacology and the therapeutica orphan. // Ann. Rev. Pharm. and Toxicol. 1977. V. 17. P. 561—573.
23. Ellenhorn M. Y., Barceloux D. Y. Medical Toxicology. Diagnosis Treatment of Human Poisoning. Elsevier, 1988. P. 1512.
24. Goodman L., Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. 9th edition. Edit-in-Chief Hardman J., Limbird L. — The McGraw Hill Companies. Inc. 1996. 1793 p.
25. Fujioka S. Drug — induced anemia // Asian Med. J. 1992. Vol. 35, № 11. P. 586—590.
26. Hundt H. K. L., Aucamp A. K., Moller F. O. Pharmacokinetic aspects of carbamazepine and its two major kinetic metabolites in plasma during overdose. // Hum. Toxicol. 1983. V. 2. P. 607—614.
27. Jacobsen D., Wilk-Larsen E., Dahl T. Pharmacokinetic evaluation of haemoperfusion in phenobarbital poisoning // Eur. Clin J. Pharmacol. 1984. V. 26. P. 109—112.
28. Justiniani F., Hyppalgaonkar R., Martinez L. Charcoal containing empiema complicating treatment for overdose. // Chest 1985. V. 87. P. 404—405.

29. Krenzelok E. Gastric decontamination: resolving the controversies emesis vs gastric lavage vs activated charcoal. // Clinical Toxicology Forum. Current Practical Information on the Management of poisoning and Overdose Emergencies. Paddock Lab. Inc. 1995. V. 1, № 1.
30. Krenzelok E. Toxicokinetic concepts. A simplified approach for patients assessment and management. // Clinical Toxicol. Forum Current practical information on the management of poisoning and overdose emergencies. Paddock Lab. Inc. 1995. V. 5, № 1.
31. Nilsson C., Sterner G., Idvall J. Charcoal hemoperfusion for treatment of serious carbamazepine poisoning. // Acta Med. Scand 1984; V. 216. P. 137—140.
32. Physician Desk Reference, Medical Economics, 1992, USA.
33. Pollack M., Dunbar B., Holbrook P. Aspiration of activated charcoal and gastric contents. // Ann. Emerg. Med. 1981. V. 10. P. 528—529.
34. Solal-Celigny Rh., Agranulocytosis iatrogenes. Etiologie, diagnostic, traitement // Rev. Prat. (Paris). 1989. Vol. 39, № 15. P. 1343—1345.
35. Vale J. A. The Medical Management of acute poisonings // An evaluation of charcoal haemoperfusion. MD Thesis. London: University of London, 1980.
36. Vale J. A. Methods to increase poison elimination // New Clinical Applications: Nephrology. Drugs and the Kidney. Catto GRD, (Ed), Lancaster: Kluwer Academic. 1990. V. 291. P. 1472.

ЧАСТЬ II

ВОПРОСЫ ЧАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ТОКСИКОЛОГИИ. СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ОТРАВЛЕНИЯ И ИНТОКСИКАЦИИ

А. Отравление препаратами наркотического типа действия

1. Злоупотребления веществами, вызывающими химическую зависимость

Химическая зависимость — зависимость человека от различных химических веществ, как лекарственных, так и средств, не используемых в медицине. Она развивается в результате употребления психоактивных веществ, вызывающих в начале своего действия явления эйфории, необычные изменения в психике, галлюцинации и пр.

Возникшая химическая зависимость приводит к нарушению всех сфер жизни субъекта: физической, умственной, эмоциональной, поведенческой. Она влияет на процессы социального и духовного развития. Химически зависимый ребенок или подросток нарушает жизнь всей семьи.

По данным N. Hoffmann с соавторами (1987) злоупотребление химическими веществами отмечено у подростков в возрасте 13—19 лет, из них 70% в возрасте 15—17 лет. Дети из семей, в которых родители были наркоманами (включая алкоголиков), являются психически неуравновешенными людьми. Многие из этих подростков не посещают школу, отличаются антисоциальным поведением.

Нарушение поведения у химически зависимых подростков может быть агрессивным и неагрессивным. Неагрессивное поведение заключается в постоянном нарушении правил социального поведения (дома, в школе). Они убегают из дома, лгут. Агрессивное поведение может быть направлено на членов семьи, соучеников, друзей, а также на себя. У таких детей и подростков обычно страдает обучение в школе. У них часто нарушается аппетит (как увеличен, так и понижен), отмечается бессонница или сонливость, психомоторная ажитация или заторможенность, отсутствие интереса к происходящему, отсутствие удовлетворения от обычной активности, недостаток энергии, ощущение беспомощности, нарушения мышления, концентрирования, повторные мысли о смерти, попытки самоубийства.

Мы хотим обратить внимание на один патогенетический аспект этой проблемы, имеющий крайне важное клиническое значение. Первоначальный прием наркотика любого типа про-

исходит из любопытства, заложенного в познавательную деятельность человека, в той или иной степени свойственную каждому субъекту. Впоследствии, при формировании химической зависимости, прием наркотика осуществляется для преодоления абстинентного синдрома, который вырабатывается как одна из реакций поддержания и сохранения гомеостаза. В итоге, в работе функциональных систем (регуляторных и исполнительных) устанавливается динамическое равновесие в «межабстинентный» период.

Лечение таких больных — очень сложная задача, решать ее должны не только медики, но педагоги, члены семьи, друзья.

С позиций врача-токсиколога в каждом варианте химической зависимости необходимо выделять две фазы процесса: интоксикацию наркотиком и абстиненцию, которая формируется при лечении отравления, вызванного этим наркотиком. Поэтому в лечении передозировок соединениями, вызывающими развитие химической зависимости, необходимо учитывать временной этап, с которого начинается развитие абстинентного эндотоксикоза. Иными словами, при любой степени тяжести интоксикации необходимо определить, где завершается токсикогенная фаза отравления и начинается «абстинентный» синдром. Эта проблема представляется важной потому, что любую форму передозировки можно рассматривать с позиций теории гомеостаза (Голиков С. Н. с соавт., 1991), в результате которого в последующий период происходит срыв компенсаторных реакций и «демаскирование» всей предшествующей отравлению патологии (дебют шизофрении, декомпенсация гемодинамики, когнитивные нарушения и т. д.).

В задачу данной главы не входит обсуждение лечения химической зависимости. Здесь подвергнуты обсуждению лишь интоксикации различными психоактивными веществами, злоупотребление которыми вызывает острые нарушения психики и функции важнейших физиологических систем организма (см. табл. 47),

Таблица 47

Современные наркотики и психоделические средства

Класс	Представители
эрго-производные	ЛСД, алкалоиды растений (класс <i>argyrelia</i>)
индолалкиламины	псилоцибин, псилоцин
фенилэтиламины в том числе «синтетические» амфетамины	ТМА-2 (триметоксифетамин) ДМОА (4-метил-2,5-диметоксифетамин) ПМА (параметоксифетамин) БМА (4-бромо-2,5-диметоксифетамин) БМФ (4-бромо-2,5-метоксифенилэтиламин) МДА (3,4-метилendioксифетамин) «Любовь» МДМА (3,4-метилendioксифетамин) «Экстази», «Адам» МДЭА (3,4-метилendioксифетамин) «Ева»
арилоксиламины	фенциклидин, кетамин
тетрагидроканнабиоды	марихуана, гашиш
«синтетические» опиаты, производные фентанила, промышленные фентанилы, другие опиаты	альфа-метилфентанил («чайна уайт»), 3-метилфентанил, бензилфентанил, ацетил-альфаметилфентанил, суфентанил, альфентанил, лофентанил, карфентанил, пентазоцин, меперидин и его гомолог «МФТП», метадон, кодеин
кокаин	кокаин, крэг
антихолинергические средства	ТЦА**, антигистамины, препараты белладонны, противопаркинсонические средства
грибы	Cytosibe, мухоморы, грибы, содержащие иботеновую к-ту, мескалин
растения	Corynanthe yohimbe, Nepeta cataria, Juniper macropoda, Piper methysticum, Catharanthus roseus

** Трициклические антидепрессанты.

Таблица 48

Дифференциальная диагностика состояний, которые сопровождаются психическими нарушениями («неправильным поведением», гиперпродукцией, агрессивностью)

метаболические и эндокринные нарушения	тиреотоксикоз, гипотиреоз, гипогликемия, гипергликемия, гипоксия, постгипоксическая энцефалопатия, уремия, анемия, гиперкапния, гипо(гипер)кальциемия, гипо(гипер)магниемия, дефицит тиамина, болезнь Иценко-Кушинга, аденогитальный синдром, болезнь Симмондса, лечение гормонами (АКТГ, кортикостероидами)
травматические повреждения	субдуральная гематома, эпидуральная гематома, внутричерепная гематома
инфекции	пневмония, менингиты (бактериальный, вирусный, микотический, риккетсиозный), ВИЧ, сифилис нервной системы
отравления химическими соединениями	галлюциногены (ЛСД, мескалин, псилоцибин), марихуана, кокаин, антихолинергические препараты, адреномиметики, алкоголя, психолептики (аналептики), психостимуляторы, опиаты, стероиды, СО, органические растворители
«абстинентные» синдромы	алкогольный, барбитуратный, бензодиазепиновый, опиатный, эфедриновый
эпилепсия	сумеречное расстройство сознания, парциальные припадки и их эквиваленты
другие большие психозы	острое начало шизофрении, фазы острого маниакально-депрессивного психоза
невротические расстройства	истерия, неврозы
сосудистые заболевания мозга	облитерирующий тромбангит, церебральные сосудистые кризы, коллагенозы и др.

а также некоторые осложнения наиболее частого типа зависимости — алкоголизма.

Нарушения со стороны высшей нервной деятельности деликатны и сложны для дифференциальной диагностики состояний, встречающихся в клинической токсикологии. При регистра-

ции интоксикационного психоза или его элементов основную сложность для врача первого контакта (выездной бригады Скорой помощи, приемного отделения, специализированного токсикологического отделения и т. д.) представляет оценка не только жизнеопасности отравления

субстанцией наркотического действия, но и дифференциальная диагностика соматической патологии, которая сопровождает развитие психопатологической гиперпродукции у «токсикологического» больного.

«Неправильное поведение» и (или) нарушение сознания по качеству может развиваться при самых различных заболеваниях. Прием наркотических субстанций может способствовать развитию или обострению основного заболевания. В табл. 48 представлен краткий перечень патологических состояний, которые могут сопровождаться нарушениями психики.

Многие из перечисленных состояний развиваются параллельно или предшествуют приему наркотика. Так, например, в исследованиях М. Baden (1975) было установлено, что при аутопсии больных, погибших вследствие передозировки метадона, 25% имели различные травмы, у 25% зарегистрированы признаки инфекции.

Таким образом, при первичном осмотре больного следует иметь в виду состояния, представленные в таблице 48. Неправильно поставленный диагноз приводит к неправильному лечению и зачастую к неблагоприятным последствиям в целом.

Тщательный осмотр места происшествия врачом первого контакта, подробный частый осмотр больного, сбор анамнеза, если это представляется возможным, функциональная, лабораторная и химико-токсикологическая диагностика являются теми моментами, которые часто позволяют определить причину нарушенного сознания или «неправильного поведения».

Наркоманы нередко используют комбинации фармакологических средств с целью усиления их эффектов.

К таким комбинациям относятся следующие.

Пентазоцин (лексир, фортрал, талвин), 1 или 2 дозы которого сочетают с антигистаминными препаратами, например с пирибенамином (трипелленамином) 1—2 дозы внутривенно.

2 таблетки глутетимида (ноксирона) по 500 мг и 4 таблетки кодеина по 10 мг.

Есть комбинированный препарат «Викодил», содержащий в одной таблетке 7,5 мг кодеина и 325 мг парацетамола.

Очень опасна комбинация сибазона (диазепама, реланиума, седуксена, бенседина) с глутетимидом и кодеином, тизерцина с валидолом и лавровыми листьями (для курения) и др.

Вообще, любая комбинация, состоящая из психолептика и психоаналептика, может быть использована подростком для получения галлюцинаторного эффекта.

Каждое нейротропное средство способно вызывать нарушения функции ЦНС и других органов и тканей. Например, глутетимид (ноксирон) способен спровоцировать циклическую кому, ацетаминифен — гепатотоксичность (см. главу «Отравления НПВС*»). Введение налоксона больным, отравившимся названными комбинациями, часто оказывается неэффективным (см. главу «Наркотические анальгетики»).

Эволюция наркоманий такова, что рано или поздно, как показывает анализ ситуации в других странах, «домашние средства собственного изготовления» будут вытеснены «стандартными» наркотиками. Клиническая токсикология важнейших из них представлена ниже.

* НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

2. Подростки и психоактивные вещества

Постоянный рост потребления наркотических и токсических веществ во всем мире продолжает привлекать внимание специалистов самого разного профиля: врачей, психологов, социологов, юристов, педагогов и т. д. Неблагоприятные тенденции продолжают нарастать и в нашей стране.

За последние два десятилетия все специалисты, связанные с проблемами молодежи и подростков, отмечают рост наркоманий и токсикоманий в этой возрастной группе. Зарубежные исследователи стали свидетелями катастрофического, принимающего почти эпидемический характер, распространения наркоманий и токсикоманий с 60-х годов, при этом бесспорно установлено, что рост наркоманий в мире происходит в первую очередь за счет подростков и молодежи.

Постоянное увеличение размеров потребления, массовая распространенность этого явления среди молодежи и подростков в России связана, прежде всего, с охватившим всю страну кризисом в идеологической, духовной, экономической и других сферах общественной жизни, который привел к разрушению существующих идеалов, стереотипов, не дав ничего взамен. Существенное влияние оказывают сложившиеся социально-экономические условия жизни общества, резкое падение жизненного уровня населения, неуверенность в завтрашнем дне, угроза оказаться участником военных действий, значительный рост преступности, обесценивание человеческой жизни и т. д. Все это создает постоянный психологический прессинг, особенно неблагоприятно сказывающийся на неокрепшей, легкоранимой психике молодых граждан страны.

Судя по имеющимся в литературе данным, в подростковой среде довольно высокий уровень распространенности имеет контингент «пробовальщиков» — лиц, хотя бы один раз пробовавших наркотические или токсические вещества. Так по данным Е. И. Чазова, полученным в 1988 г., пробовали психоактивные вещества 15% московских студентов и 22% учащихся СПТУ. Этот процент имеет устойчивую тенденцию роста.

Выявлено (Битенский В. С. и др., 1989), что для подростков наиболее характерно эпизодическое злоупотребление наркотиками без зави-

симости от них. Они делают попытки попробовать на себе самые различные средства: от алкоголя и ингалянтов до курения гашиша и приема галлюциногенов (Личко А. Е., Битенский В. С., 1991). По мере взросления этот период «проб» у большинства из них проходит.

Однако у части подростков вследствие негативных социально-психологических воздействий, особенно при неблагоприятном биологическом фоне (отягощенная наследственность, аномалии характера и т. д.), эпизодическое злоупотребление переходит в систематическое с дальнейшим формированием психической и далее — физической зависимости. Эти лица в дальнейшем и составляют основной контингент потребителей.

Колоссальный скачок в распространении наркоманий и особенно токсикоманий среди подростков в России произошел в 1986—87 гг., т. е. в период антиалкогольной компании. С одной стороны, развитие наркологической службы, активные действия органов МВД способствовали более полному выявлению больных и злоупотребляющих наркотиками и другими психоактивными веществами подростков. С другой стороны, запрещение продажи алкогольных напитков лицам до 21 года, трудности их добывания привели к тому, что подростки стали искать другие способы одурманивания. Особенно модным в этот период стало нюхание различных органических растворителей, чаще всего это было групповое потребление. В то же время следует учитывать, что показатели этих лет могли быть и завышенными, т. к. в ходе «борьбы» милиция захватывала компании подростков, где были и случайные, отнюдь не злоупотребляющие наркотиками и другими психоактивными веществами, при этом все огульно ставились на учет в наркологических кабинетах или диспансерах.

Основным источником информации о потребителях наркотиков и других психоактивных веществ (НДПВ) являются годовые отчеты наркологических диспансеров. Вполне естественно, что диспансеры учитывают только больных, обратившихся за медицинской помощью, распространенность же наркоманий и токсикоманий в населении значительно больше. Однако наличие такой ежегодной информации по единой

форме по всем территориям России дает возможность выявить определенные тенденции в распространенности этих явлений, проводить сравнительный анализ ситуации на отдельных территориях, выявлять наиболее пораженные возрастные группы населения в динамике за определенные периоды времени.

В наркологических диспансерах существуют 4 группы учета потребителей НДПВ: 1) наркоманы, 2) токсикоманы, 3) злоупотребляющие наркотическими веществами, 4) злоупотребляющие ненаркотическими (одурманивающими) веществами.

Различия между наркотическими и ненаркотическими веществами определяются, в основном, юридическими аспектами, в медицинской же практике по клиническому течению наркомании и токсикомании представляют собой единую группу заболеваний, объединенных сходным в клиническом отношении симптомокомплексом — синдромом зависимости. В соответствии с тем, сформировалась или нет у больного зависимость от наркотических или одурманивающих веществ, его относят в группу страдающих наркоманией (токсикоманией) или в группу злоупотребляющих наркотическими или одурманивающими веществами. Те и другие в равной степени являются потребителями наркотических (или одурманивающих) веществ, поэтому в качестве числа потребителей наркотиков используется суммарный показатель, в который входят все четыре группы учета (в тексте обозначен как НДПВ).

В 1994 году в России в наркологических диспансерах состояло на учете 16 103 подростков, имеющих проблемы, связанные с психоактивными веществами. Число больных, состоящих под диспансерным наблюдением на конец отчетного года, составило 2 638. С диагнозом «наркомания» состояло на учете 1 319 человек, что в 1,8 раза больше, чем в предыдущем году (719). С диагнозом «токсикомания» на учете состояло 1 319 человек, что на 15% меньше, чем в 1993 году.

Взято под наблюдение со впервые в жизни установленным диагнозом 1 711 подростков, с диагнозом «наркомания» и «токсикомания», соответственно — 1 244 и 467 подростка. Абсолютное число подростков, больных наркоманией, увеличилось в 1,6 раза в соотношении с 1993 годом, а интенсивный показатель составляет 19,2 на 100 тысяч (0,2 в 1993 году).

Число подростков, состоящих на профилактическом наблюдении, в 1994 году стало на 25% выше и составило 8 895 человек.

Разброс показателя болезненности наркоманиями составляет от 0,6 до 98,8 на 100 тысяч

подростков (Республика Татарстан — 0,6, Красноярский край — 98,8, Республика Тува — 97,7), причем средний показатель (20,4) превышен на 21 территории, в 10 из которых в 2 раза и более. Обращает на себя внимание превышение данного показателя на большинстве территорий Западно-Сибирского региона, Восточно-Сибирского и Дальневосточного. Причем средний показатель по Западно-Сибирскому региону превышает средний по России более чем в 2 раза.

Уровень болезненности токсикоманиями среди подростков в 27 территориях России выше среднего, а в 11 — более чем в 2 раза. Размах показателя составляет от 14,0 — 15,0 (Тульская обл., Чувашская республика) до 136,8 (Читинская обл.). Обращает на себя внимание более высокий уровень болезненности токсикоманиями в регионах Сибири, Урала и особенно в Дальневосточном районе.

Анализируя динамику показателей государственной статистики, характеризующих наркологическую ситуацию в России, можно отметить, что абсолютное число подростков, состоящих на учете с диагнозом «наркомания и токсикомания», за 10 лет увеличилось в 5 раз, находящихся на профилактическом наблюдении — в 2 раза.

По данным диспансеров более 16 тысяч подростков имеют проблемы, связанные с наркотическими или токсическими веществами, причем по данным экспертов выявление таких лиц, как правило, 1:10. Следовательно, среди населения таких подростков находится более 160 тысяч.

Наиболее ярко тенденции роста распространения потребления психоактивных веществ прослеживаются в крупнейших городах России — Москве и Санкт-Петербурге.

В Москве распространенность потребления НДПВ среди подростков за один только 1986 год выросла в 48 раз по сравнению с предыдущим годом, но уже и в 1985 году она увеличилась в 10 раз. Самый высокий показатель учета подростков — потребителей НДПВ в Москве был в 1987 году — 305,7 на 100 тыс. подростков, или на 3 на тысячу, что больше, чем в Санкт-Петербурге и в среднем по России. В Санкт-Петербурге процесс вовлечения подростков задержался на один год — в 1986 году число подростков — потребителей НДПВ увеличилось только в 2 раза, зато в следующем году — уже в 7 раз. В 1987 году в Санкт-Петербурге в наркологических диспансерах было учтено 206,5 на 100 тыс. подростков, в среднем по России — 218,4 на 100 тыс. подростков.

Вполне естественно, что среди подростков больше злоупотребляющих наркотическими или

ненаркотическими (одурманивающими) веществами (82—84%), чем больных наркоманией и токсикоманией. Пик показателей в 1987—1988 гг. был обусловлен, в основном, злоупотреблением токсикоманическими веществами. В последующие годы в Москве и Санкт-Петербурге эта форма потребления уменьшила свои размеры, о чем свидетельствует снижение показателей в течение 1989—1992 гг. Определенную роль в снижении показателей учета потребителей НДПВ из числа подростков внесло начавшееся в 90-е годы разрушение существующей системы наркологической помощи населению — уменьшение числа врачей-наркологов, закрытие наркологических кабинетов и диспансеров, сокращение коек в наркологических стационарах. С другой стороны, исключение из Уголовного Кодекса РФ статьи об уголовной ответственности за потребление наркотиков создало возможность оказания анонимной помощи потребителям НДПВ, что привело к оттоку части больных и злоупотребляющих из официальных медицинских учреждений. В Москве раньше других территорий были созданы анонимные кабинеты для лечения наркоманов, поэтому действие данного фактора проявилось именно в Москве. В Санкт-Петербурге такого снижения показателей среди подростков не отмечалось, по России в целом оно также было незначительным. В итоге в 1992 году в Москве на учете состояло 77 подростков из каждых 100 тысяч населения этого возраста, тогда как в Санкт-Петербурге — около 300, а в России в среднем — 219,5 на 100 тыс. подростков.

Новый рост показателей наркотизма среди подростков начался в Москве в 1993 году — сразу более чем в 1,5 раза, в следующем году (1994) — еще почти на 50%. В Санкт-Петербурге этот процесс начался раньше, незначительный прирост показателей имел место с 1990 года, в 1992 году число подростков — потребителей НДПВ увеличилось на 20%, в 1993—94 гг. — на 4—5%. В 1995 году в Москве произошел резкий скачок в потреблении НДПВ: на 01.01.96 было зарегистрировано 1 312 подростков, потребляющих НДПВ, что в 2,4 раза больше предыдущего года; тогда как в Санкт-Петербурге прирост составил всего 6,4%, а в целом по России число подростков, потребляющих НДПВ, увеличилось на 36,6%. Таким образом, по всей стране идет нарастание наркотизма среди подростков, но в Москве этот процесс происходит несравненно более высокими темпами. Показатель распространенности наркотизма среди подростков в 1995 году оказался в Москве на 20,4% выше, чем в Санкт-Петербурге и на 22,6% выше, чем в среднем по России,

хотя до этого все последние годы в Москве регистрировалось значительно меньше случаев потребления НДПВ, чем в Санкт-Петербурге и Российской Федерации.

Следует обратить внимание на рост больных наркоманиями подростков: в 1995 году на учете в наркологических диспансерах Москвы находилось в 9 раз больше подростков, больных наркоманиями, чем в 1991 году. Число больных токсикоманиями среди подростков также выросло за это период в 3,5 раза. Среди злоупотребляющих одурманивающими веществами подростков увеличилась доля лиц, использующих наркотики. Если в 1991 году наркотики использовали в Москве только 9,7% злоупотребляющих, то в 1995 году — уже 25,7%. В Санкт-Петербурге и в среднем по России более половины злоупотребляющих НДПВ подростков используют для одурманивания наркотики. Злоупотребление наркотиками среди подростков в Москве выросло за 5 лет в 14,6 раза, в России — только в 3,4 раза, в Санкт-Петербурге — в 4,2 раза.

Поскольку подростки находятся на учете у нарколога до 18-летнего возраста, а в дальнейшем переводятся в категорию взрослых, то большого накопления контингента подростков на учете не происходит. Все тенденции, проявляющиеся в динамике учета подростков — потребителей НДПВ, определяется числом вновь выявленных в течение года подростков, которые составляют 65—78% от числа всех учтенных.

Начиная с 1992 года начался неуклонный рост первичных случаев потребления НДПВ подростками. За 5 лет число подростков, впервые диагностированных как потребители НДПВ, выросло в Москве в 8,4 раза, в Санкт-Петербурге — в 1,5 раза, в России — в 2,2 раза. Число впервые диагностированных больных наркоманией, т. е. подростков с уже сформировавшейся зависимостью от наркотиков, за 5 лет в Москве выросло в 6 раз, в России в среднем в 9 раз, в Санкт-Петербурге — в 5,7 раза.

Если сравнить распространенность потребления НДПВ среди подростков (по данным учета) с распространенностью этого явления среди населения всех возрастов, то оказывается, что до 1985 года она была значительно ниже, а к 1987 году стала выше в Санкт-Петербурге — в 5 раз, в Москве — в 10 раз, в среднем по России — в 6 раз, чем среди всего населения.

Если в 1984—85 гг. подростки составляли очень незначительную долю среди состоящих на учете в наркологических диспансерах больных наркоманиями и токсикоманиями (1—2%), то

в настоящий момент в Санкт-Петербурге среди впервые диагностированных больных всех возрастов подростки занимают 40,8%, в Москве 36,3%, по России в среднем 28,8%.

При анализе динамики показателей из данных официальной статистики выявлено, что среди подростков болезненность наркоманиями в Санкт-Петербурге в 1994 году превышала среднереспубликанский показатель в два раза (Россия — 20,4 на 100 тыс. подростков, Санкт-Петербург — 41,4). Противоположная тенденция выявилась при анализе болезненности токсикоманиями, показатель распространенности токсикомании среди подростков в Санкт-Петербурге был ниже среднероссийского более чем в два раза (Россия — 20,4 на 100 тыс. подростков, Санкт-Петербург — 7,8).

Аналогичные тенденции прослеживаются при анализе заболеваемости наркоманиями и токсикоманиями среди подростков Санкт-Петербурга. Число подростков с впервые в жизни установленным диагнозом «наркомания» в Санкт-Петербурге в 1994 году превышало среднероссийский уровень в 1,5 раза (Россия — 19,2 на 100 тыс. подростков, Санкт-Петербург — 30,2). Число подростков с впервые в жизни установленным диагнозом «токсикомания» в Санкт-Петербурге в 1994 году было в 3 раза ниже, чем по России (Россия — 7,2 на 100 тыс. подростков, Санкт-Петербург — 2,2).

Анализируя ситуацию, связанную с заболеваемостью наркоманиями в Санкт-Петербурге среди подростков, можно отметить, что за последние 5 лет четко прослеживается выраженная тенденция к росту. Так, если в 1989 году данный показатель составлял 3,1 на 100 тыс. подросткового населения, то в 1995 уже 35,4. Аналогичные тенденции характеризуют и болезненность наркоманиями среди подростков (см. таблицу 49).

При анализе ситуации, связанной с потреблением психоактивных веществ среди подростков Санкт-Петербурга, большой интерес представляют данные, характеризующие профилактический учет подростков, злоупотребляющих наркотическими и ненаркотическими веществами.

Анализ группы профилактического учета подростков, злоупотребляющих наркотиками с впервые в жизни установленным диагнозом, свидетельствует о значительном росте этого показателя, который за 5 лет увеличился более чем в 12 раз (1989 — 12,5 на 100 тыс. подростков, 1994 — 156,1). Аналогичная тенденция отмечается и среди лиц, состоящих на профилактическом учете по поводу злоупотребления наркотиками (1989 — 12,5 на 100 тыс. подростков, 1994 — 173,4). Особенности распространности злоупотребления ненаркотическими веществами среди подростков Санкт-Петербурга совпадают с тенденциями, отмеченными при анализе заболеваемости и болезненности токсикоманиями. Показатель распространенности уменьшается; если в 1989 году злоупотребляло ненаркотическими веществами среди впервые зарегистрированных — 98,8 на 100 тыс. подростков, то в 1994 году таких лиц было 63,2. Состоящих на учете по поводу злоупотребления ненаркотическими веществами также стало меньше, показатель снизился соответственно со 172,6 на 100 тыс. подростков в 1989 году до 101,3 в 1994.

Число подростков без явлений зависимости от психоактивных веществ, обратившихся за помощью впервые в жизни, на протяжении всех лет превышает в 6 и более раз число подростков с впервые в жизни установленным диагнозом «наркомания и токсикомания». Число состоящих на профилактическом учете также значительно превышает показатели болезненности наркоманиями и токсикоманиями среди подростков.

Общее количество подростков, состоящих на учете с диагнозом «наркомания и токсикомания и злоупотребление наркотическими и ненаркотическими веществами» в Санкт-Петербурге увеличилось за 7 лет на 65% (см. таблицу 50).

Число подростков с впервые в жизни установленным диагнозом «наркомания, токсикомания, злоупотребление наркотическими и ненаркотическими веществами» увеличилось в Санкт-Петербурге за 5 лет более чем в 2 раза — со 120 на 100 тыс. подросткового населения

Таблица 49

Заболеваемость и болезненность наркоманиями среди подростков в Санкт-Петербурге
(на 100 тысяч подросткового населения)

Показатели	Годы						
	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995
Взято на диспансерный учет со впервые в жизни установленным диагнозом «наркомания»	3,1	6,6	6,1	9,9	24,8	29,8	35,4
Состоит на диспансерном учете с диагнозом «наркомания»	4,2	4,2	8,3	12,7	29,7	41,6	56,2

Таблица 50

Распространение потребления психоактивных веществ подростками Санкт-Петербурга

Показатели	Годы						
	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995
Состоит на учете (на 100 тыс. подростков)	210	230	240	290	300	324	346

Таблица 51

Частота новых случаев употребления психоактивных веществ среди подростков Санкт-Петербурга

Показатели	Годы						
	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995
Взято на учет употребляющих наркотические и ненаркотические вещества (на 100 тыс. подросткового населения)	120	180	160	190	220	252	256

Таблица 52

Социальный состав подростков, находящихся под медицинским наблюдением с диагнозом «наркомания, токсикомания, злоупотребляющие наркотическими и ненаркотическими веществами» (в % к общему числу) в Санкт-Петербурге

Категории подростков	Годы						
	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995
Школьники	17	20	12	13	14	14	16
Учащиеся ПТУ	25	28	27	26	23	22	24
Учащиеся техникумов	2	1	2	1	1	—	—
Работающие	28	26	23	19	14	13	10
Подростки без определенных занятий	20	22	33	39	46	45	44
Заклученные	8	3	3	2	2	6	6

в 1989 году до 251,8 в 1994 году соответственно (см. таблицу 51).

Анализ социально-образовательного статуса подростков, находящихся под наблюдением, говорит об изменении контингентов за последние 7 лет (см. таблицу 52).

Доля школьников среди обратившихся имела тенденцию к увеличению до 1990 года, затем в 1991 году их удельный вес резко снизился до 12% от общего числа наблюдаемых подростков, а в 1995 году вновь повысился до 16%. Доля учащихся ПТУ среди наблюдаемых практически не изменялась. Представляют определенный интерес изменения в 2 группах: работающие — доля которых снизилась с 28% в 1989 году до 10% в 1995 году, подростки без определенных занятий — здесь отмечается заметное увеличение, более чем в 2 раза.

Распространенность употребления психоактивных веществ среди школьников Санкт-Петербурга по результатам анонимного анкетирования составляет среди мальчиков 9,4%, среди девочек 3,6% с тенденцией возрастания от 9 к 11 классу среди мальчиков с 4,8 до 14,0% и

среди девочек с 1,6% до 5,0%. Число пробующих наркотические вещества среди мальчиков выше, чем среди девочек, и составляет 17,9% и 10,0%. В 9 классе 11,4% мальчиков пробовали психоактивные вещества, девочек — 5,6%, в 11 классе мальчиков — 19,5%, девочек — 13,0%. Ведущим мотивом первой пробы является «любопытство» у 84,2% мальчиков и у 91% девочек. Среди употребляющих психическая зависимость определяется у 23,7% мальчиков и 27,5% девочек. Информированность о вреде наркотических веществ высокая: 96,7% мальчиков и 98,5% девочек знают о вредном влиянии наркотиков на здоровье, однако это не останавливает их в желании пробовать. Почти каждый пятый мальчик и каждая восьмая девочка выпускных классов пробовали токсические или наркотические вещества, а каждый одиннадцатый мальчик и каждая двадцатая девочка продолжают их употреблять.

Первое место по частоте проб и употребления принадлежит препаратам конопли, далее идут органические растворители, клей «Момент». По данным медицинского учета выявлено, что за

Таблица 53

Распределение подростков, состоящих на учете, по видам употребляемых наркотиков
(в % от общего числа состоящих)

Годы	Вид наркотического вещества									
	каннабис		опиаты		эфедрон		сочетанное употребление		прочие	
	Д	П	Д	П	Д	П	Д	П	Д	П
1993	16	64	65	26	7	5	11	2	1	3
1994	6	56	82	28	1	3	10	6	1	7
1995	6	52	82	45	6	2	6	—	—	1

Д - диспансерный учет подростков с диагнозом «наркомания».

П - профилактический учет подростков, злоупотребляющих наркотическими веществами.

последние 3 года среди подростков, состоящих на учете по поводу наркомании, увеличилась группа лиц, употребляющих опиаты, среди подростков, находящихся под профилактическим наблюдением по поводу злоупотребления наркотическими веществами, на первом месте находятся употребляющие препараты конопли (см. таблицу 53).

Выявленные закономерности свидетельствуют о ярко выраженной тенденции роста потребления психоактивных веществ среди подростков Санкт-Петербурга, Москвы, России. Большое распространение потребления наркотических веществ среди подростков Санкт-Петербурга вызывает особую тревогу, так как в предыдущие годы в среде подростков употреблялись в основном токсические вещества.

Ознакомление с результатами эпидемиологических исследований, как отечественных, так и зарубежных, позволяют увидеть достаточно детально и убедительно, какой сложный комплекс взаимодействующих биологических, социально-психологических и социально-экономических факторов представляет проблема распространения употребления психоактивных веществ в населении. Отсюда вытекает необходимость разработки таких подходов к организации профилактики злоупотребления веществами и к оказанию специальной помощи страдающим от этого злоупот-

ребления, которые учитывали бы в максимально возможной степени многоплановость данной медицинской и социальной патологии. Необходимо тщательно оценить значение результатов эпидемиологических исследований для планирования и эффективной организации медицинского и социального обслуживания наркологических больных. В то же время эти результаты служат веским доказательством того, что нынешние стандарты лечения и помощи наркоманам и токсикоманам, как в больничных, так и во внебольничных учреждениях, часто остаются неадекватными, а порой непозволительно низкими. Быстрое увеличение числа лиц, обращающихся за медицинской помощью в стационары, диктует необходимость реорганизации наркологической службы. В этой связи поддержка групп «самопомощи» приобретает все большую важность. Специализированные службы должны поддерживать общесоматические учреждения. В ближайшем будущем лучшим будет подход с позиций здравого смысла, например, доведение до сведения потребителей НДПВ названий, адресов и функций клиник. Важно также выяснить, какая тактика оптимальна по отношению к каким типам потребителей и проверить, как профилактика и лечение могут быть эффективно внедрены на местном уровне.

3. Наркомания и токсикомания у детей и подростков

По данным межрайонного наркологического диспансера № 1 Санкт-Петербурга в 1995 году было госпитализировано в стационар диспансера с диагнозом «наркомания» 16 подростков. Они активно употребляли следующие вещества: опий, анаша, психотропные препараты. Превалировало употребление опия. Длительность наркомании у подростков данной группы составляла около 2-х лет. При психиатрическом обследовании выявлены стойкие поведенческие нарушения и психопатические реакции.

В диспансер подростков направляли следующие службы: инспекция по делам несовершеннолетних, райвоенкомат (призывные медкомиссии), токсикологические центры, учебные заведения — спецшколы для трудновоспитуемых подростков и детей, профессионально-технические училища. В 80% случаев родители предпочитали формальный контакт с наркологической службой, даже если их дети продолжали употреблять наркотические и токсические вещества. Следует подчеркнуть, что почти в каждом случае одновременно с употреблением наркотиков и токсических веществ имел место прием алкоголя (этиловый спирт и суррогаты), а также табакокурение. Все это вместе с формирующейся психикой и физиологическими реакциями пубертаного периода создавало довольно сложную и запутанную клиническую картину полинаркотоксикоманий. Поэтому каждый подобный случай в повседневной практике следует трактовать как полинаркологию. Так, среди детей и подростков вышеназванной группы дополнительно применяли: 2 — психотропные средства, 2 — эфедрон, 7 — пары бензина, димедол, циклодол, транквилизаторы. С диагнозом «хронический алкоголизм» (регулярный прием алкоголя) в 1995 г. взято на учет 22 ребенка и подростка (из них 6 девочек). В том же году переведено под наблюдение наркологической службы для взрослых 15 подростков. Всего состояло на учете 19 мальчиков и 7 девочек (всего 26 человек).

С диагнозом «токсикомания» в 1995 г. наркологическим диспансером № 1 Санкт-Петербурга взято под наблюдение и на учет 10 подростков, уже состояло на учете 13 подростков (9 мальчиков и 4 девочки). т. е. всего наблюдали

23 подростка. Из них 8 применяли пары бензина, 4 — клей «Момент», 4 (в том числе 3 девочки) лекарственные средства (димедол, циклодол, транквилизаторы). Из группы постоянных наркоманов в 13 человек (все мальчики) 11 применяли препараты опия, двум другим поставлен диагноз «полинаркомания» (применение опия, анаши, эфедрона, психотропных препаратов). Спорадически наркотические вещества применяли 8 мальчиков и 3 девочки (4 — анашу, 6 — опий, 1 — эфедрон). Учитывая наличие в районе 196 подростков по медицинской переписи 1994 года, процент наркомании составил 12,2, токсикомании — 6,7, алкоголизма — 13,2. Табакизм выявлен у всех обследуемых.

Данная статистика является только «верхушкой айсберга» и не отражает истинного положения по проблеме детской и подростковой наркотоксикомании. Практически нет сообщений по инициативе подростков (не говоря уже о детях) и родителей, а также, что самое главное, руководителей и педагогов школ, в том числе и для детей с девиантным поведением. Есть своеобразная ложная боязнь за «честь мундира», а также за возможное административное наказание со стороны вышестоящих органов.

Нами просматривается следующая социальная схема нарко-токсикологической зависимости у детей: неблагоприятное социальное окружение (в семье и школе) — алкоголизм родителей — алкоголизм подростков — токсикомания (бензин, клей «Момент», БФ, другие вещества бытовой химии) — медикаментозные препараты — наркотики — полинаркотоксикомания. Все наблюдаемые нами дети и подростки имели психопатические черты личности и мезоморфный тип конституции, у одного подростка — эпилепсия и резидуальная органическая симптоматика. Из этой группы на данном временном этапе один подросток осужден за участие в групповом изнасиловании (диагноз — токсикомания, формирующийся хронический алкоголизм).

В плане изучения проблемы наркотоксикомании среди детей и подростков, совершивших правонарушения, обследовано 137 мальчиков 11—14 лет, учащихся спецшколы для детей с девиантным поведением. У большинства из них была

Таблица 54

Токсические вещества	Симптомы
Анаша	Приятные ощущения, «кайф», беспричинный смех примерно через 5—10 минут после приема
Клей «Момент», клей БФ	Красочные, яркие галлюцинации («глюки», «мультики») у 40%. Страшные галлюцинации (змеи: кобра, гадюка; приближается смерть в виде черного пятна, двигается стенка и др.) у 60%
Бензин	Головная боль, в меньшей степени галлюцинации, сумеречное состояние, кашель, воспалительные процессы в легких
Табак	Улучшение общего настроения, сердцебиение, расслабление, кашель

II группа здоровья, конституциональные особенности: мезосоматотип — у 80%, микросоматотип — у 15%, макросоматотип — у 5%. Психологические тесты и тесты школьной зрелости показывали отставание в психомоторном развитии, некоординированность движений (вследствие этого высокий уровень спонтанного травматизма). 36% детей были склонны к бродяжничеству. Наличие дизэмбриогенетических стигм преваляло у большинства, так же как и педагогическая запущенность, обусловленная, с одной стороны, минимальной мозговой дисфункцией, с другой, девиантной социально-психологической ориентацией и видением жизненных проблем. Отрицательным фактором явилась зависимость от групповых интересов, «паханизма», низкий профессионализм воспитателей из-за отсутствия системы лицензирования соответствующего воспитательного учреждения. Табакокурение было практически поголовным. Зарегистрированных в наркодиспансере наркоманов не было, однако у одного подростка (Н., 14 лет) имелись данные анамнеза о применении героина и следы многочисленных внутривенных инъекций. 29% под-

ростков названной спецшколы указывали на употребление паров клея «Момент», бензина, анаши и медикаментозных средств — димедрола, галоперидола, эфедрона.

Опрос детей, употреблявших токсические вещества, показал симптоматику, представленную в табл. 54.

Объективные данные свидетельствовали о поражении у этих подростков не только коры головного мозга, но и подкорковых структур и мозжечка. Так при отравлении клеем «Момент» отмечались: косоглазие, вялая реакция зрачков на свет, шатающаяся походка, неустойчивость в позе Ромберга, нарушение координационных проб; в первые 10—20 минут после приема — эйфория, затем угнетение сознания, переходящее в глубокий сон. Сухожильные рефлексy были слегка снижены. Учитывая, что в состав этого клея входит формальдегидная смола, растворенная в этиловом спирте, клиническая картина этих отравлений обусловлена изменениями в организме, характерными для алкогольной интоксикации и поражения формальдегидом.

4. Отравления наркотическими анальгетиками

Опий, омнопон, морфин, кодеин, этилморфин (дионин), фенадон, метадон, героин, промедол, пропоксифен, пентазоцин (лексир, фортрал), фентанил, дифеноксилат (содержащийся в ломотиле), трамадол, эстоцин, лоперамид (имодиум), меперидин (петидин, лидол)

Общие положения

Отравление детей наркотическими анальгетиками может быть следствием случайного проглатывания препаратов, небрежно хранящихся дома, передозировки, намеренного приема высоких доз подростками для достижения эйфории, либо подростками-наркоманами для устранения абстиненции.

Все препараты группы морфина (как естественные, так и синтетические) особенно токсичны для детей раннего возраста. Есть сообщения о том, что всего 1 мг морфина или 1—3 капли настойки опия могут привести к гибели грудного ребенка. В большинстве случаев, наблюдавшихся Х. Миховым (1985), отравление грудных детей наступало после приема уже 6 мг опия в порошке. 0,02 г дионина вызывают у детей тяжелое отравление. Кодеин может вызвать отравление у новорожденных детей в дозе 30—60 мг, у детей до 6 мес. — в дозе 80—90 мг, у детей в возрасте до 3 лет — в дозе 100—400 мг. Фенадон вызывает отравление у детей в возрасте 7 мес.—3 года в дозе 15—40 мг, но уже 10 мг могут быть смертельными (у взрослых смертельная доза фенадона 75 мг). 20 мг героина у нетолерантных подростков — смертельны.

Морфиноподобные вещества применяют не только в качестве анальгетиков и противокашлевых средств, но и в качестве противопоносных средств. К последним относятся ломотил (содержащий в 1 таблетке 2,5 мг дифеноксилата гидрохлорида и 0,025 мг атропина сульфата) и лоперамид (имодиум), напоминающий по структуре фентанил и пиритрамид.

Применять эти препараты у детей надо с осторожностью, так как передозировка может привести к тяжелым отравлениям и даже к смерти. В литературе уже много описаний отравления детей ломотилом.

Начиная с 1979 г. в мировой практике зарегистрирован нелегально синтезированный альфа-метилфентанил — наркотик, токсичность и эйфоризирующие эффекты которого превосходят таковые у морфина и других наркотических анальгетиков, более чем в 600 раз (Poklis A., 1995). С этого времени «синтетические фентанилы» заняли прочное место у лиц, потребляющих наркотики.

В мировой практике альфа-метилфентанил и его гомологи получили название «designer drugs». В настоящее время насчитывается более 12 гомологов альфа-метилфентанила, применение которых сопровождается крайне высокой летальностью. Тем не менее эти препараты получили широкое распространение, и многие авторы проводят аналогию отравления ими, по количеству поступления больных приравняваемую к массовой катастрофе. Так на 1-ой Всемирной Конференции Массовых Катастроф (г. Рим, 1992) американский ученый L. Goldfrank привлек внимание мировой медицинской общественности к этой проблеме, представив данные о единовременном поступлении в отделения Неотложной Медицины г. Нью-Йорка 142 человек (в течение нескольких часов) с тяжелыми отравлениями синтетическими фентанилами.

Фармакокинетика

При приеме через рот все названные препараты быстро всасываются уже в желудке, продолжая всасываться затем в кишечнике. Эффект развивается через 20—30 минут. После внутримышечного введения эффект может развиться уже в течение 10—15 мин, а после

внутривенного введения — еще скорее. Биодоступность препаратов этой группы различна: у морфина — 20—30%, у трамала — 65%, у кодеина — 70%, у метадона — 80%. В плазме крови они связаны с белками тоже в разной степени: трамал — 5%, кодеин —

7—25%, морфин — 20—35%, метадон — 90%.

Морфин и другие препараты группы вызывают спазм пилорического сфинктера желудка, поэтому могут долго задерживаться в нем. После всасывания наркотические анальгетики подвергаются биотрансформации в печени, превращаясь в глюкурониды, но частично могут просто экскретироваться с желчью в просвет кишечника, из которого вновь всасываются (т. е. участвуют в энтерогепатической циркуляции). В печени кодеин, героин, этилморфин частично превращаются в морфин. Морфин, в свою очередь, инактивируется N-деметилированием в норморфин (5% от введенной дозы); основным путем биотрансформации является конъюгация с глюкуроновой кислотой (Парк Д. В., 1973). Меперидин (петидин) превращается в меперидиновую кислоту путем N-деметилирования.

Экскреция метаболитов морфина и других препаратов группы, а также неизмененных молекул, происходит путем выведения с мочой. Скорость этого процесса у разных веществ неодинакова: у морфина 2—3 ч, у кодеина — 2—4 ч, у трамала — 6 ч, у метадона — 15 ч, (от 10 до 25 ч). 75% морфина выводится с мочой за 24 ч, фенадон — значительно позже. Отмечают отсутствие корреляции между содержанием наркотических анальгетиков в моче и в плазме, поэтому нельзя судить о тяжести интоксикации по содержанию названных веществ в моче.

В табл. 55 приведены сводные данные по фармакокинетике наркотических анальгетиков.

Наркотические анальгетики способны проникать через плаценту к плоду, накапливаться в околоплодной жидкости и в тканях плода. Скорость достижения максимальной концентрации морфина в плазме крови плода — 1,5 ч (после внутримышечного его введения матери в дозе 2 мг). Наркотические анальгетики способны суживать сосуды плаценты, угнетать ферменты гликолиза и цитохромы плода, а у новорожденного — угнетать дыхание и вызывать «холинергической» синдром. При хроническом употреблении этих препаратов во время беременности замедляется внутриутробный рост, увеличивается число мертворождений (Kuemmerle H., 1984).

По степени опасности для новорожденного (угнетение дыхания) наркотические анальгетики распределяются следующим образом (в скобках даны дозы для внутримышечного введения матери): морфин (2 мг) петидин, промедол (10 мг), меперидин (50—100 мг), пентазоцин (20—30 мг).

Фармакокинетика синтетических фентанилов у человека не изучена. Известно только, что длительность действия некоторых из них составляет 30 мин (альфа-метилфентанил) и 4 ч (3-метилфентанил). Предполагают, что «фармакокинетический профиль» «синтетических фентанилов» соответствует препарату фентанилу: быстрое распределение в тканях, и соответственно быстрое снижение активной концентрации в плазме крови; перераспределение в камере ткани/кровь, высокая скорость биотрансформа-

Таблица 55

Равноэффективные дозы и элементы фармакокинетики наркотических анальгетиков и их антагонистов.

Препарат	Показатель						
	ED ₅₀ (в мг)	EC ₅₀ (нг/мл)	T _{0,5} (час)	Ae ₂₄ (%) с мочой	Vd (л/кг)	связь с белками плазмы (%)	длительность действия (час)
морфин	10	60—80	2—3	4—5	3,5	35	4—5
промедол	30	> 100	1,5—3	?	?	50	2—4
героин	4—100	до 20 (мкг/мл)	3,0*	40*	3	незначительная	3—4
меперидин	100	0,1	3—30*	5—12*	3,8	65—75	2—4
метадон	30—60	> 100	35	24	4,0	89	10
фентанил	0,2	1±1	4	8	4,0	90	1—2
кодеин	60	65	3	15	2,6	7	3—4
пропoxифен	65—100	5—20 (мкг/мл)	6—12	<10	10—18	73—80	4—6
пентазоцин	50	до 5 (мг/л)	3	15	7,1	65	3—4
нальбуфин	10	до 50	3—5	22	3,8	?	3—6
бупренорфин	0,4	?	5—7	15	?	?	4—5
буторфанол	2	?	3	70*	?	80	3—4
налксон	0,1—2	0,01	1—2	30	2—3	40	2—3
налтрексон	50—100	?	10	40	20	20	4—6
ломотил	5—20	?	до 12	13	2—4	незначительная	до 12

* — вместе с метаболитами

Таблица 56

Распределение синтетических фентанилов в различных тканях организма человека
(по данным судебно-химического анализа в нг/мл или нг/г ткани)

ткань	мозг	печень	почки	моча	кровь
количество яда	20 (от 9,2 до 30)	37 (от 5,9 до 78)	18 (от 6,1 до 42)	28 (от 5,0 до 93)	8,3 (от 3,0 до 28)

ции (в основном путем N-дезалкилирования, с образованием неактивных метаболитов) и экскреции с мочой (около 80% введенного в вену фентанила элиминируется в течение 72 ч, и почти половина этого количества — в течение первых 8 ч). При острых передозировках токсические концентрации метаболитов фентанила в моче варьируют от 5 до 93 нг/мл (Baselt R. C. et al., 1995).

Токсические концентрации в крови, определенные по результатам анализа более 112 острых передозировок фентанилом и его синтетическими гомологами составили в среднем 3,0 нг/мл, при этом концентрации в моче у этих же больных не превышали, в среднем 3,9 нг/мл (Smialek J. E. et al., 1992). По мнению большинства исследователей, газовая хроматография, жидкостная хроматография и иммуноферментные методы являются оптимальными для определения количеств этих ядов в биосредах. А.

Polkis (1995) приводит следующие данные о перераспределении синтетических фентанилов в тканях (см табл. 56).

Проглатывание нескольких таблеток ломотила приводит к интоксикации разной степени выраженности в зависимости от возраста ребенка, суммарной дозы дифеноксилата и времени оказания первой помощи. Так у ребенка в возрасте 1 месяца тяжелая интоксикация возникла после приема 3,1 мг дифеноксилата (в больницу доставлен через 20 часов после проглатывания (Tarateta A., Galletti A., 1983). У двухлетнего мальчика смерть наступила от приема 30 мг дифеноксилата; в больницу доставлен через 12 часов после приема (Haggies J., Rossiter M., 1969). Тяжелейшее отравление с остановкой дыхания и сердца наблюдали W. Henderson, A. Psaila (1969) у двухлетнего ребенка от неизвестного количества ломотила. Ребенка удалось спасти.

Патогенез и клиника отравлений

Наркотические анальгетики воздействуют на специальные «опиатные» рецепторы, которые обычно реагируют на эндогенные вещества: эндорфины — полипептиды, вырабатываемые в гипофизе и гипоталамусе, и на энкефалины — пентапептиды, являющиеся медиаторами нервных импульсов. Существует 4 типа «опиатных» рецепторов (см. табл. 57), локализованных преимущественно на пресинаптических окончаниях аксонов других нейронов, их возбуждение тормозит освобождение из аксонов медиаторов (ацетилхолина, норадреналина, дофамина, серотонина, ГАМК и др.), что и является причиной модулирующего влияния эндо- и экзогенных опиатов на функцию центральной и периферической нервной системы. Разные наркотические анальгетики неодинаково влияют на названные 4 типа «опиатных» рецепторов, поэтому в их эффектах есть различия.

В табл. 57 представлены современные наркотические анальгетики. Среди этих препаратов имеются соединения, применяемые не только в клинической практике, но и основные вещества, которые используют с целью получения наркотического действия или купирования «абстинентного» синдрома.

Наиболее важным результатом воздействия наркотических анальгетиков на ЦНС является устранение тупой, нелокализованной боли и связанных с ней страданий. Многие из наркотических анальгетиков вызывают состояние хорошего самочувствия — эйфории, характеризующейся подавлением неприятных эмоций, чувства страха, тревоги (как связанных, так и не связанных с болью), переключением внимания на приятные ощущения, размышления, возникновением состояния безразличия к окружающему. Вызывание эйфории и является причиной стремления подростков (и взрослых) испытать ее еще и еще раз. Но к этому эффекту довольно быстро развивается привыкание, и для достижения его приходится вводить большие дозы, способные вызвать токсический эффект и даже смерть.

Многочисленность препаратов, появившихся на фармацевтическом рынке России и разнообразие «лекарственных форм», изготовленных кустарным способом, часто затрудняет проведение диагностики при отравлении наркотическими анальгетиками. «Классические» признаки интоксикации распознаются довольно быстро, передозировки смесями наркотических анальгетиков могут вызвать иную клиническую картину.

С позиций токсиколога наркотические анальгетики по их «фармакологическому профилю» можно разделить на три группы.

1. Агонисты опиатов:

— морфин и другие полные агонисты (см. табл. 57).

2. Препараты смешанного действия (т. е. агонисты-антагонисты, или частичные антагонисты):

— налорфин, пентазоцин и др.

3. Полные антагонисты опиатов:

— налоксон, налтрексон и др.

При всех степенях тяжести отравление препаратами 1-ой группы вызывает развитие типичного «холинергического» синдрома. Проявление этого синдрома (миоз, гипергидроз, депрессия дыхания, снижение моторики кишечника) обусловлены стимуляцией мю-рецепторов. За счет активации мю-рецептора также развиваются анальгезия и эйфория. В основном отравления препаратами этой группы происходят при введении подростками «черного» героина.

Отравления препаратами второй группы, которые взаимодействуют с каппа-рецепторами (налорфин, пентазоцин, буторфанол и др.), сопровождаются развитием менее выраженного

миоза и меньшим угнетением дыхания, по сравнению с мю-агонистами. Введение этих соединений также вызывает развитие анальгезии, однако, вместо эйфории эти вещества могут вызывать дисфорию и даже психотомиметические эффекты. Тем не менее основные черты «холинергического» синдрома у таких больных выявляются, однако, психотомиметическое действие не устраняется введением налоксона (Pfeifer et al., 1986) и требуют назначения антипсихотических средств.

Отравление веществами, которые взаимодействуют с дельта-рецепторами, вызывают развитие анальгезии. Их введение сопровождается усилением побуждений, иногда развитием возбуждения. Таким образом, препараты 3-й группы оказывают различное влияние на поведение подростков.

Эти особенности действия важно учитывать при проведении дифференциальной диагностики отравлений и оказания медицинской помощи. Здесь важно динамическое наблюдение за больным, с целью выявления трансформации «холинергического» синдрома в другие автономные синдромы, особенно в тех случаях, когда у больных нет нарушений дыхания.

Таблица 57

Влияние наркотических анальгетиков на различные подтипы опиатных рецепторов.
(из Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics,
9 издание, 1996 г (с добавлениями))

Препарат	Подтип рецептора			
	мю	дельта	каппа-1	каппа-3
морфин	+++		+	+
«черный» героин	+++		нет данных	
промедол	+		+	+
метадон	+++			
леворфанол	+++		нет данных	+++
фентанил	+++			
суфентанил	+++	+	+	
бупренорфин	частичный агонист	нет данных	---	нет данных
буторфанол	частичный агонист	нет данных	+++	нет данных
налоксон	---	—	---	---
налтрексон	---	—	---	---
налорфин	---		+	+++
налтриндол	—	—	—	—
пентазоцин	частичный агонист		++	+
нальбуфин	---		++	++
дельторфин		++		
Эндогенные пептиды				
мет-энкефалин	++	+++		
лей-энкефалин	++	+++		
бета-эндорфин	+++	+++		
динорфин А	++		+++	нет данных
динорфин В	+	+	+++	нет данных

Примечание: (+) — активация рецептора; (—) — угнетение рецептора.

В механизме развития токсического действия при введении наркотических анальгетиков большое значение имеют 2 фактора: загрязнение раствора наркотика в процессе его приготовления и очистки (частицами жира, волокнами ткани, растворителем и т. д.), и комбинированным применением наркотических анальгетиков с другими психотропными средствами (бензодиазепинами, амфетаминами, антихолинергическими соединениями).

Токсические добавки, применяемые с целью усиления действия героина (или с целью обмана покупателя), такие как амфетамины, депримирующие средства, антигистаминные препараты (или такие как хинин, тальк, таллий, мел, стрихнин) осложняют течение интоксикации, равно как и течение героинового абстинентного синдрома (ГрАС) и вызывают развитие атипичного ГрАС. В таких ситуациях помимо разнообразия в действии самих наркотических анальгетиков, клиническая картина отравления усложняется за счет психотропных (и других) эффектов второго соединения (Софронов А. Г., 1995). В таблице 58 приведены основные примеси в применяемых растворах наркотических анальгетиков.

Основным проявлением интоксикации наркотическими анальгетиками является угнетение функции большинства отделов ЦНС (исключением являются центр глазодвигательного нерва и некоторые вегетативные центры), освобождение гистамина в тканях и понижение окислительных процессов.

Нарушение дыхания является ведущим симптомом, оно определяет тяжесть интоксикации и появление других симптомов. Уменьшение числа дыханий (до 10 в мин и меньше) может сменяться периодами апноэ. Одновременно уменьшается и глубина дыхания, что

приводит к гипоксемии, гипоксии и даже к аноксии.

Одной из причин угнетения дыхания является понижение чувствительности сосудистых рецепторов и дыхательного центра к углекислоте, в результате ее концентрация в крови возрастает и развивается дыхательный ацидоз. Повышение концентрации углекислоты в крови приводит к расширению мозговых сосудов, повышению их проницаемости и внутричерепного давления, а в тяжелых случаях — к отеку мозга и его «вклиниванию».

Нарушения дыхания становятся еще большими, если у больного, в связи с освобождением повышенных количеств гистамина, происходит спазм бронхов и усиливается бронхиальная секреция. При длительной гипоксии к дыхательному присоединяется и метаболический ацидоз, нарушается электролитный баланс, развивается отек легких и мозга. Появляются признаки энцефалопатии; гиперкинезы в ранние сроки и паралич в поздние сроки интоксикации.

Гиперкинезы могут быть локальными — миоклонии, или генерализованными — клоникотонические судороги, иногда даже опистотонус (чаще при отравлении героином). В развитии судорожных состояний могут участвовать повышенные спинальные рефлексy. Судороги могут быть как в начале интоксикации, так и на фоне общего угнетения ребенка (Ускова Н. В., 1977).

Отек легких является сравнительно частым осложнением тяжелых отравлений наркотическими анальгетиками. Он является следствием гипоксии и повышенной проницаемости сосудов, связанной с влиянием на них гистамина и самих анальгетиков. Гипоксия может нарушать деятельность сердца, приводя к тахикардии, в тяжелых случаях — к аритмии.

Таблица 58

Примеси в растворах «черного» героина и их клинические проявления.
(Afanasiev V. V., 1993)

Примеси «черного» героина	Дополнительные эффекты
токсические растворители, уксусная кислота	гематотоксические эффекты, гемолиз, поражение костного мозга
бензодиазепины	потенцирование угнетения дыхания, бензодиазепиновый абстинентный синдром
антихолинергические соединения	психовегетативные проявления, «антихолинергический» синдром с интоксикационным психозом
антигистаминные препараты	судорожный синдром, «антихолинергический» синдром, агрессивность
амфетамины	психотические реакции, ишемия внутренних органов
другие лекарственные препараты и «токсические добавки» (стрихнин, хинин, натрия гидрокарбонат, пестициды, сульфат и силикат магния, тальк)	разнообразные психотропные и соматогенные эффекты, обеспечиваемые действием второго препарата
«индифферентные добавки» и наполнители (маннит, сахар)	гранулемы на клапанах сердца, гранулематоз легких, легочное сердце, некардиогенный отек легких

Помимо угнетения дыхания и судорог, нарушения функции ЦНС проявляются в изменении общего состояния ребенка: развивается сонливость, вялость, сопорозное или коматозное состояние. Эти изменения являются как следствием первичного влияния анальгетиков на ЦНС, так и следствием развившейся гипоксии. Иногда угнетению ЦНС предшествует возбужденное состояние, которое тоже рассматривают как следствие гипоксии. Чаше оно наблюдается при отравлении героином.

Очень характерным симптомом отравления морфином и его аналогами является резкое сужение зрачков до величины булавочной головки (результат активации центра глазодвигательного нерва), утрата их реакции на изменение освещения. Однако при тяжелой гипоксии мозга зрачки расширяются.

У отравленных морфином может быть задержка мочеотделения из-за спазма сфинктера мочевого пузыря и повышения секреции антидиуретического гормона. У них же отмечают и задержку дефекации. Запирающий эффект является следствием спазма гладкомышечных сфинктеров (илеоцекального и внутреннего сфинктера прямой кишки), а также уменьшенного растяжения кишки (из-за ограничения секреции кишечного сока в криптах и усиленного всасывания воды из кишечника ворсинками), а следовательно, и уменьшения ее перистальтики.

При отравлении препаратами, освобождающими гистамин (самый сильный освободитель — этилморфин—дионин), возможно появление гиперемии и одутловатости лица, кожного зуда, что имеет важное значение для диагностики «медиаторного» синдрома.

Прием внутрь препаратов морфина и его группы может вызвать рвоту вскоре после проглатывания яда, но она же может быть и через 1—9 часов. Рвота является следствием активации триггерной зоны продолговатого мозга и поступления от нее импульса к рвотному центру. Вслед за этим может наступить угнетение самого рвотного центра, и тогда даже рвотные средства не смогут вызвать свой эффект.

Основным проявлением отравления ломо-тилом является сонливость или ажитация, угнетение дыхания. У некоторых детей в начале отравления возникают тошнота и рвота, метеоризм кишечника, сужение зрачков. Они расширяются только при тяжелом коматозном состоянии. Отмечают также сначала повышение, а затем снижение температуры тела, тенденцию к задержке мочеотделения. У некоторых больных отмечают мышечные подергивания или генерализованные судороги. В. Rumack, A. Temple (1974) отмечают, что таблетки ломотила дол-

го задерживаются в желудке (до 27 ч), но несмотря на это симптомы отравления могут возникнуть часа через четыре.

Выздоровление отравленных детей наркотическими анальгетиками происходит медленно, у больных могут длительно сохраняться неврологические нарушения, пневмонии, запоры, задержка мочеотделения. В тяжелых случаях смертельный исход может наступить в течение часа, но чаще — через 6—12 часов. Основная причина смерти — остановка дыхания и резистентность к действию налоксона при поступлении больного в поздние сроки после приема яда. На вскрытии обнаруживают признаки аноксии тканей.

Как уже сказано, подростки, стремясь еще и еще раз получить состояние эйфории, либо принимают внутрь, либо делают себе инъекции морфина или его заменителей. При этом возникает как психическая, так и физическая зависимость от препарата — наркомания. Больной уже не может нормально существовать без введения очередной, все возрастающей дозы наркотика. Связано это, как полагают, с тем, что экзогенные активаторы «опиатных» рецепторов замещают функцию эндогенных веществ (энкефалинов и эндорфинов) и по принципу обратной связи тормозят их освобождение, т. е. начинают выполнять некоторые их функции.

Наркомания — тяжелая болезнь, приводящая больного к расстройству психики и к физическому истощению. Все мысли больного направлены на доставание наркотика. Такие люди становятся социально опасными, т. к. ради получения препарата они способны на преступление. Обсуждение проблемы наркомании не входит в задачу настоящей монографии, ей посвящены специальные монографии, обзоры и статьи. Здесь только отметим, что наиболее частой причиной смерти наркоманов является передозировка препарата, когда больной, утратив самоконтроль, вводит себе слишком высокую дозу.

Прекращение введения наркотика вызывает очень тяжелое состояние — абстиненцию, являющуюся следствием недостаточной активации «опиатных» рецепторов, т. к. экзогенное вещество исчезло, а продукция эндогенных энкефалинов — подавлена.

У каждого наркотика свои особенности кинетики в организме, своя скорость исчезновения из него и своя скорость возникновения явлений абстиненции (см. табл. 55).

Таким образом, героиновый абстинентный синдром (ГрАС) возникает из-за снижения концентрации диацетилморфина (героина) и эндогенных олигопептидов в плазме крови больного ниже их гомеостатирующего уровня, привычного для этого больного.

Патофизиологическим следствием этих изменений является нарушение баланса медиаторных и других регуляторных систем, что клинически проявляется фазным течением психических, соматических и вегетативных нарушений различных степеней тяжести. Для синдрома характерна функциональная кумуляция («накопление токсического действия» при отсутствии токсического фактора) и эндогенная интоксикация 1—3 степеней тяжести, при которых могут возникать жизнеопасные нарушения.

Ранние клинические признаки ГрАС (4—10 ч) включают зевоту, слезотечение, насморк, гипергидроз; интервал 12—18 ч характеризуется инсомнией, нарастающей тревогой, раздражительностью, анорексией, «гусиной кожей», ознобом/жаром, акатезией, тремором, тахикардией, одышкой, гипертермией; при развитии ГрАС (более 24 ч) выявляют тошноту, рвоту, боли в животе, диарею, спастичность, эякуляцию, костно-мышечные боли (в конечностях, пояснице, суставах), острый интоксикационный психоз, судорожный синдром, дегидратацию, гипертермию.

Острый период длится до 2—4 суток, период осложнений (острая пневмония, септический правосторонний эндокардит, вторичная, в том числе грибковая, инфекция и сепсис, пневмоторакс, панкреатит, почечно-печеночная недостаточность, острый панкреатит и др.) — длится до 9—12 суток и более.

С целью диагностики наркомании иногда применяют антагонист наркотических анальгетиков — налоксон. Его введение в течение нескольких минут вызывает абстиненцию. Она заключается в возникновении вегетативных нарушений (слезо-

течения, усиленного потоотделения, расширения до того суженных зрачков, тошноты, рвоты, поноса), изменений сердечно-сосудистой функции (тахикардия, колебание артериального давления), психических расстройств, нарушений сна, в появлении галлюцинаций.

При абстинентном синдроме у подростков, зависимых от меперидина (похожего по действию на промедол), могут быть мышечные спазмы, беспокойство, нервозность, судороги.

Особую опасность представляет нелегально синтезируемый из меперидина наркотик 1-метил, 4-фенил, 1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП), вызывающий необратимые повреждения стрио-паллидарной системы и появление хореоатетоза («на пальцах»). Картину абстиненции при отмене метадона дополняют выраженные боли в костях.

При отсутствии оказания помощи таким больным нейро-вегетативные и психоаффективные расстройства при развитии абстинентного синдрома у подростков приводят к крайне тяжелому состоянию, которое характеризуется выраженной эндогенной интоксикацией и формированием полиорганной недостаточности (Афанасьев В. В., 1994).

Лечение абстинентных расстройств представляет собой отдельный раздел клинической токсикологии и не входит в задачу настоящей главы. Следует только отметить, что абстинентный синдром необходимо различать по степени тяжести, и как типовая нозологическая форма он подлежит стандартизации. Наиболее часто симптомы абстиненции квалифицируют по шкале Т. Бьюли (1987).

В табл. 59 представлены клинические признаки, которые регистрируют у лиц с физической

Таблица 59

Шкала оценки клинических признаков при развитии опиатного абстинентного синдрома (цит. с изменениями по Т. Бьюли (1987))

Степени тяжести абстинентного синдрома	Клинические признаки	Время, прошедшее после последнего приема наркотика (ч)		
		героин	метадон	морфин
0	поиск наркотика, требование наркотика, назойливость, раздражительность	4	6	12
1	зевота, потливость, насморк, слезотечение	8	14	34—38
2	усиление указанных симптомов + мидриаз, «гусиная кожа», тремор (миофибрилляции), гипергидроз, анорексия, боли в мышцах, акатизии, глубокие «костные» боли	12	16	48—72
3	усиление симптомов + инсомния, гипертензия, гипертермия, гиперпноэ, тахикардия, психомоторное беспокойство, элементы психопатологических явлений, психотические реакции, судорожный синдром у новорожденных	18—24		24—36
4	усиление указанных симптомов + заострение черт лица, характерная «эмбриональная» поза, рвота, диарея, аффективные расстройства, дегидратация, гемоконцентрация, эндотоксемия	24—36		36—48

зависимостью от опиатов. Применение шкалы Бьюли позволяет стандартизировать клиническое течение абстинентного синдрома, подобно тому, как это делают при оценке степени нарушений сознания по шкале Глазго, или интоксикационных психозов по шкале В. Д. Великовой (1991).

«Абстинентный» синдром может быть и у новорожденных, матери которых принимали наркотические

анальгетики во время беременности. У таких детей в 50—80% случаев наблюдают как и в первые часы (в течение 48 ч), так и в последующие 1—14 дней после рождения нарастающее беспокойство, тремор, иногда судороги, одышку, понос. Новорожденные дети наркоманок больше теряют массу тела после рождения, медленнее восстанавливают и медленнее увеличивают ее.

Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика

Ее проводят обычным порядком: рутинные исследования, ЭКГ, мониторингирование больных, находящихся в коме. В биосредах определяют

наркотические анальгетики (см. II том). Особое внимание обращают на уровень глюкозы в крови и температуру тела больных.

Дифференциальная диагностика

Диагноз отравления опиатами при типичной клинической картине интоксикации (миозе, угнетении дыхания и ЦНС, «тестовой» реакции на налоксон) не представляет трудностей. При осмотре больного часто выявляют следы инъекций на локтевых сгибах, гнойничковые поражения кожи, татуировки. Химико-токсикологическая экспресс-диагностика менее важна, чем определение реакции больного на налоксон. При отсутствии «пробуждающего действия» налоксона следует думать о наличии сопутствующей патологии у больного, такой как:

- черепно-мозговая травма;
- передозировка «уличными» наркотическими анальгетиками, которые отличаются особой силой действия (фентанил, альфа-метилфентанил, 3-метилфентанил), и «хрононегативными» соединениями других фармакологических групп;
- наличие у больного гипоксической энцефалопатии;
- отравление смесями наркотенов (героин + кокаин, героин + 1-метил, 4-фенил, 1,2,3,6-тетрагидропиридин (МФТП));
- охлаждение у лиц с гипотиреозом;
- выраженные гипогликемические состояния;
- состояние после судорог (наличие судорожного синдрома на догоспитальном этапе).

Во всех случаях целесообразно выяснить подробности о наркотене, типе растворителя, используемого для его приготовления, и взять биосреды для химико-токсикологического исследования.

При сопутствующей черепно-мозговой травме определяют анизокорию, асимметрию рефлексов, наличие патологических знаков, проводят эхоэнцефалографию, рентгенограмму черепа.

При отравлении комбинацией героина и кокаина (форма «speed ball») регистрируется трансформация «адренопозитивного» синдрома в «холинергический» (подобно тому, как проис-

ходит смена клинических фаз при отравлении беллоидом). Период полувыведения у кокаина много меньше по сравнению с этим показателем у героина, и поэтому клинические признаки «адренопозитивного» синдрома кратковременны и быстро сменяются характерной симптоматикой действия наркотических анальгетиков. При сочетании раствора героина с «уличным наркотиком» МФТП (1-метил-4-фенил, 1,2,3,6-тетрагидропиридином), происходит необратимое разрушение дофаминергических нейронов substantia nigra, с развитием клинической картины паркинсонизма или элементов паркинсонического синдрома, если больной находится в коме.

Дифференциальную диагностику также проводят с отравлением другими «хрононегативными» ядами: клофелином, верапамилем, бета-адреноблокаторами, а также с отравлением ФОС и интоксикацией этанолом. Передозировки перечисленными соединениями на определенных этапах развития токсикогенной фазы вызывают развитие брадикардии, миоза, гипергидроза и формируют угнетение дыхания. Однако выраженная гиповентиляция (до 4—6 вдохов/мин) наиболее характерна для отравлений опиатами.

Тяжелые отравления кардиотоксическими средствами (клофелином, бета-адреноблокаторами, верапамилем) и героином, особенно при длительной экспозиции, вызывают развитие «симпатолитического» синдрома (глубокой гипотензии, брадикардии, синдрома малого выброса на фоне низкого периферического сопротивления сосудов, а также депрессии дыхания и постепенной редукции миоза гипоксического генеза). При такой клинической картине, в условиях отравления кардиотоксическими ядами, назначение налоксона не сопровождается улучшением сознания, гемодинамики и дыхания, а интоксикация героином поддается устранению. Напротив, назначение атропина является более

эффективным (хотя и кратковременным по действию) при отравлении перечисленными кардиотоксическими средствами, в то время как атропин абсолютно не эффективен при отравлении героином. Из клинических признаков при отравлении опиатами следует отметить возможность усиления моносинаптических рефлексов, чего не наблюдается при отравлении кардиотоксическими ядами.

При отравлении ФОС брадикардия кратковременна, у больных может присутствовать симптом «щипка». Кома, коллапс, миоз, которые наблюдаются при аспирационных формах отравления, характеризуются развитием особого типа гемодинамики и протекают без брадикардии (Бидерман Ф. М., 1991).

Алкогольная кома часто протекает на фоне гипогликемии и гипокалиемии, причем в этих условиях назначение налоксона также показано.

При регистрации судорожного синдрома на догоспитальном этапе и при его повторном развитии в стационаре следует исключить отравление изониазидом. В этих случаях с диагностической целью больному необходимо ввести пиридоксин (см. том II, «Отравления противотуберкулезными средствами»).

При длительной экспозиции у больных с передозировкой героина может определяться тетраплегия, которая сохраняется в течение долгого времени или навсегда. Причина ее развития не ясна, возможно, что в таких случаях роль повреждающего фактора играет длительная гипоксия (аноксия) и наличие хронических воспалительных заболеваний головного и спинного мозга (лейкоэнцефалит, миелит, эпидуральные абсцессы), которые, как считают, могут быть обусловлены хроническим введением раствора наркотгена с примесями

Таблица 60

Осложнения, возникающие при злоупотреблении наркотическими анальгетиками (цит. по Goldfrank L., 1994)

Системные нарушения	Клинические проявления	Осложнения
ЦНС	анальгезия, эйфория, депрессия дыхания, судороги, кома, гипотермия, тошнота, рвота, снижение кашлевого рефлекса	хриплый голос, остановка дыхания, воспалительные заболевания мозга, postanоксическая энцефалопатия, паралич, паркинсонизм (МФТП)
органа зрения	миоз	метастатический эндофтальмит (грибковой природы), токсическая амблиопия
сердечно-сосудистой системы	ортостатическая гипотензия	септический эндокардит (иногда правосторонний), васкулиты, тромбофлебиты, аневризмы сосудов головного мозга (микотической природы), пневмоперикард, фибрилляция предсердий, острая сердечно-сосудистая недостаточность
желудочно-кишечного тракта	снижение моторики и секреции, повышение спастичности сфинктеров, повышение давления в желчных протоках	запоры, илеус, недостаточность функции печени, гепатиты
системы дыхания	повышение тонуса бронхов	аспирационный пневмонит, септическая эмболия, «легочное сердце», пневмоторакс, абсцессы легких, эмпиема плевры
выделительной системы	повышение тонуса детрузора при увеличении тонуса сфинктера	острая задержка мочи, гломерулонефрит, гломерулосклероз, нефропатия
кожного покрова	вазодилатация, высвобождение гистамина	краснота, прурит, целлюлит, абсцедирование, язвообразование, herpes zoster, саркома Капоши
костно-мышечной системы	нет данных	миалгии, рабдомиолиз, септические артриты, остеомиелит
эндокринной системы	увеличение высвобождения АДГ, снижение секреции гонадотропинов	гипер(гипо)гликемия, аменорея, гинекомастия
системы крови	нет данных	тромбоцитопения, вторичные инфекции (ботулизм, столбняк, микотические инфекции), лимфаденопатия, синдром иммунодефицита

МФТП — 1-метил-4-фенил, 1,2,3,6-тетрагидропиридин.

(Goldfrank L., 1994). Имеет значение и освобождение гистамина, и вызываемое им повышение проницаемости мембран с развитием отека нервной ткани.

Лечение отравления

Последовательность мероприятий, направленных на лечение отравленного ребенка, может варьироваться в зависимости от состояния, в котором он находится. Нередко больных привозят в приемный покой уже в состоянии угнетения ЦНС и дыхания. Тогда лечение надо начать с мер, восстанавливающих дыхание и поддерживающих его. Ребенка интубируют, отсасывают содержимое глотки, проводят ИВЛ; обеспечивают стабильность гемодинамики (см. часть I, главу 7).

Если известно, что отравление произошло каким-либо наркотическим анальгетиком или комбинированным препаратом, содержащим его, немедленно внутривенно вводят антагонист — налоксон.

Этот конкурентный антагонист наркотических анальгетиков предотвращает или устраняет взаимодействие морфина и других средств этой группы с «опиатными» рецепторами, восстанавливает их нормальную функцию, а следовательно, и функцию ЦНС.

Налоксон — «чистый» антагонист, он не вызывает подобно налорфину морфиноподобных эффектов, в том числе беспокойства, галлюцинаций, иногда даже судорог. Поэтому именно налоксон и предпочитают использовать при лечении отравившихся наркотическими анальгетиками. Растворы налоксона готовят на изотонических растворах глюкозы или хлорида натрия.

Необходимо помнить, антагонизм налоксона — конкурентный, его эффективность зависит от дозы: чем больше была доза наркотического анальгетика, тем больше дозу налоксона надо ввести. Стандартно рекомендуемая доза налоксона (0,01 мг/кг для внутривенного, внутримышечного или подкожного введения) очень часто оказывается неэффективной. R. Moog с соавт. (1980) рекомендуют увеличивать дозу в 10 раз, вводя налоксон в дозе 0,1 мг/кг. По наблюдению названных авторов, эта доза в 1 800 случаях отравления детей наркотическими анальгетиками не вызвала нежелательных эффектов.

Введение этой дозы налоксона может немедленно устранить угнетение дыхания у отравленного ребенка, восстановить у него сознание, ликвидировать судороги, связанные с гипоксией мозга. По сообщению R. Rumack, B. Temple (1974), 2,5-летнему ребенку, отравившемуся ло-

В табл. 60 представлены осложнения, которые наблюдаются в токсикогенной и соматогенной фазах отравлений наркотическими анальгетиками у лиц, ими злоупотребляющих.

мотилом, налоксон был введен внутривенно в дозе 20 мг (2 мг/кг), т. е. в 200 раз выше официальной дозы. При этом был получен хороший терапевтический эффект без нежелательных последствий. Однако следует предостеречь от возможности развития «синдрома рикошета» при введении налоксона в больших дозах болюсом (тахикардия, гипертензия и судорожный синдром). Назначая налоксон, надо иметь в виду, что период его полувыведения меньше, чем у наркотических анальгетиков, поэтому его приходится вводить повторно.

В качестве примера можно привести новорожденного ребенка (масса тела 2,44 кг), отравившегося морфином и меперидином трансплацентарно, из-за назначения этих препаратов матери в родах. Ребенок не дышал, зрачки у него были резко сужены. В крови было 100 нг/мл морфина, на второй день — 54 нг/мл; в моче морфин обнаруживали в течение 3 дней. Официальная доза 0,01 мг/кг налоксона не вызвала положительного эффекта. Тогда внутривенно ввели 0,4 мг налоксона (0,16 мг/кг), дыхание немедленно улучшилось, но эффект сохранился всего 1,5 часа. Еще раз ввели 0,4 мг/кг налоксона, снова восстановилось спонтанное дыхание. Затем приступили к внутривенной инфузии налоксона в дозе 0,4 мг/час. Экстубацию трахеи произвели через 24 часа после начала инфузии, продолжавшейся 5 дней (Tepelbein M., 1984).

Налоксон можно вводить многократно в вену, каждые 2—3 минуты, так называемое «титрованное введение», старшим подросткам до 10—20 мг, особенно в тех случаях, когда есть уверенность, что произошло отравление опиатами.

Наш опыт лечения острых отравлений налоксоном (в виде «Нарканти»), позволяет заключить, что оптимальным режимом введения препарата является его внутривенное назначение в дозе насыщения (0,4 мг/кг) и поддерживающей дозе (0,4 мг в час), с применением перфузомата (или счетчика капель «dosi flow»). Введение болюсом позволяет создать эффективную конкурентную концентрацию налоксона в плазме, а поддерживающее введение позволяет эту концентрацию стабилизировать и таким образом избежать интермиттирующего режима введения антагониста. Этой же точки

зрения придерживается и L. Goldfrank (1992, личное сообщение), который всегда сдержанно относится к терапии конкурентными антагонистами при отравлении лекарственными препаратами. Длительную внутривенную инфузию налоксона приводят и другие авторы, считая ее более адекватным методом его введения, чем болюсные, при лечении отравлений наркотическими анальгетиками (Lewis J et al., 1984).

Вместе с тем следует заметить, что введение налоксона может спровоцировать некардиогенный отек легких у больных с тяжелыми отравлениями опиатами, которым до назначения антагониста были проведены реанимационные мероприятия (Olson K., 1991). Длительность действия у налоксона меньше, чем у большинства наркотических анальгетиков, поэтому после введения препарата и последующего успешного восстановления сознания и самостоятельного дыхания за больным необходимо тщательно наблюдать в течение 3—4 часов. Большинство авторов считают безопасным период наблюдения до 6—12 часов.

В современных условиях назначение налорфина не практикуют, т. к. этот препарат является частичным антагонистом и может потенцировать угнетение дыхания, вызванное наркотиком.

После восстановления нормального дыхания следует приступить к удалению невсосавшегося яда из желудочно-кишечного тракта, учитывая длительное пребывание его в желудке из-за спазма пилорического сфинктера. Даже если больной находится в сознании, промывание желудка производят осторожно, из-за опасности развития судорог. Предварительно смазанный маслом или водой зонд заводят медленно, аккуратно, т. к. тонус пищевода повышен и существует опасность его разрыва. Коматозных больных интубируют, желудок промывают после назначения налоксона. При назначении сорбентов следует помнить о возможности развития рвоты и попадания угля в трахею. Для профилактики рвоты некоторые авторы рекомендуют назначить метоклопрамид. Рвотных средств не назначают также из-за опасности развития судорог.

Поскольку морфин из крови может вновь поступать в желудок, а с желчью в кишечник, то активированный уголь следует назначать больному повторно.

Главное внимание при лечении отравившихся наркотическими анальгетиками должно быть направлено на поддержание нормальной вентиляции легких. Восстановление дыхания устраняет все остальные проявления отравления, включая судороги. Как уже сказано, наиболее

эффективным средством является проведение ИВЛ и назначение налоксона.

Если нет налоксона, для кратковременного активирования дыхания можно использовать внутривенное введение этимизола. Другие аналептики — бемебрид, коразол — противопоказаны, так как они могут спровоцировать судороги или повысить тонус скелетной мускулатуры, т. е. увеличить расходование кислорода скелетными мышцами и этим усугубить гипоксию мозга.

При отравлении пропоксифеном, меперидином и декстрометорфаном (последний входит в состав многих «грудных» эликсиров) понижается судорожный порог, а угнетение дыхания формирует гипоксемию, которая является независимым провоцирующим фактором развития судорог. Поэтому при названных отравлениях назначение любых стимулирующих средств не практикуют из-за опасности развития судорожного синдрома.

Для борьбы с метаболическим ацидозом нередко приходится назначать вливание натрия гидрокарбоната (хотя рК алкалоидов морфина щелочная, и в этих условиях возможно усиление токсического действия наркотических анальгетиков), назначают растворы хлорида калия (вытесняющего из клеток ионы водорода) или триамина.

Эти соединения следует вводить осторожно, строго по расчету (см. часть I, гл. 10). Помимо сказанного, натрия гидрокарбонат, увеличивая осмолярность плазмы, создает условия для развития внеклеточной гипергидратации, которая и так имеет место при отравлении наркотическими анальгетиками (мю-агонистами) вследствие нейроэндокринных эффектов; они стимулируют продукцию антидиуретического гормона и вызывают «сдвиг» водных секторов. Менее опасны в этом смысле передозировки каппа-агонистами, действие которых способствует угнетению секреции антидиуретического гормона (Hardman J. et al., 1996). Помимо этого, в условиях даже кратковременного повышения рН биосред (крови, тканей, мочи) возможно превращение ионизированных (растворимых в воде) молекул вещества в целые (растворимые в липидах) молекулы с увеличением их пенетрации через гисто-гематические барьеры, что клинически может сопровождаться рецидивом интоксикации. Если больной дышит самостоятельно, то при назначении натрия гидрокарбоната дозу налоксона увеличивают; при ИВЛ дозу антагониста оставляют прежней.

Следует также помнить о том, что отравления «хрононегативными» ядами сопровождаются развитием гиперкалиемии, поэтому пре-

параты калия целесообразно назначать под контролем ионограммы и лучше в форме панангина.

При отеке легких назначают глюкокортикоиды (гидрокортизон, преднизолон и пр.) и белковые растворы.

При передозировке наркотических анальгетиков в 15% случаев наблюдают некардиогенный отек легких. В механизме его возникновения имеют значение гипоксия, капилляротоксикоз, возникающий на токсические добавки, на которые к тому же могут быть анафилактические реакции.

Для ускорения выведения наркотических анальгетиков можно форсировать диурез, если нет признаков начинающегося отека легких, с дополнительным введением жидкостей и фуросемида. Поскольку сфинктер мочевого пузыря спазмирован, больному необходимо выпускать мочу катетером.

Если артериальное давление не восстанавливается после нормализации дыхания, следует

производить вливание плазмы и плазмозаместителей, дополнительно вводить глюкокортикоиды (дексазон). Антибиотики назначают преимущественно широкого спектра, в ранней токсической фазе отравления.

Для устранения возбуждения и судорог иногда вводят бензодиазепины — сибазон (седуксен, диазепам), но осторожно, так как они угнетают дыхание.

Отравленного ребенка необходимо согревать, так как возможно понижение температуры тела. Следует проводить профилактику пневмоний и отека легких. При возникновении гистаминовых реакций предпочтительнее назначать супрастин или диазолин, мало угнетающие ЦНС.

К применению разных лекарственных средств при лечении отравленных наркотическими анальгетиками следует относиться с большой осторожностью, так как при их взаимодействии могут возникнуть нежелательные эффекты, нередко очень опасные (см. табл. 61).

Таблица 61

Возможные результаты сочетания опиатных агонистов (морфина) и антагонистов (налоксона) с препаратами других фармакологических групп

Препарат	Признак			
	ЧСС	АД	тонус бронхов	примечание
на фоне мю-агонистов				
атропин	+	±	—	малоэффективный неконкурентный антагонист. «зонд» для фармакологической диагностики
прозерин	—	—	+	может проявить значительное М-холиномиметическое действие
атропин + прозерин	+	+	—	возможно увеличение уровня глюкозы в крови
анаприлин	—	—	+	угрожающая брадикардия, коллапс
норадреналин	±	+	+	возможность развития брадикардии
допмин	+	+	—	неконкурентный антагонист
финоптин	—	—	—	коллапс
натрия гидрокарбонат	+	±	±	усиление токсического действия
на фоне мю-антагонистов				
атропин	+	+	—	увеличение давления, тахикардия, аритмия
прозерин	+	+	±	тахикардия, аритмия
клофелин	—	—	—	гипотензия, аритмия
анаприлин	—	—	—	коллапс
финоптин	—	—	—	гипотензия
допмин	+	+	—	гипертензия, тахикардия

+ усиление функции; — ослабление функции; ± эффект не предсказуем.

Особенности интоксикации, на которые следует обратить внимание в токсикогенной и соматогенной фазах отравления наркотическими анальгетиками

В токсикогенной фазе

Наркотические анальгетики являются «хрононегативными» ядами, которые вызывают «холинергический» синдром, а при развитии коматозного (предтерминального) — «симпатолитический» синдром. Особенностью интоксикации является глубокое угнетение дыхания.

- При внешнем осмотре больного обратить внимание на: частоту дыхания, наличие симптома «белого пятна», состояние коленных рефлексов, внимательно осмотреть кожные покровы на наличие следов инъекций, ожогов, отморожений. Нарушение сознания, редкое дыхание и точечные зрачки — показание к интубации трахеи и ИВЛ.
- Вызывание рвоты (назначение рвотных средств) противопоказано из-за риска развития судорог, энтеросорбция проводится после назначения налоксона, когда больной находится в сознании (опасность рвоты и регургитации).

- Отсутствие «точечных зрачков» при умеренно сниженной частоте дыхания не свидетельствует об отсутствии отравления наркотическими анальгетиками.
- Введение налоксона является не только способом лечения отравления, но и мерой фармакологической диагностики.
- При функциональном обследовании необходимо произвести рентгенографию грудной клетки, ЭКГ-контроль.
- При лабораторном обследовании — оценить общий анализ крови (возможность гемотоксического действия растворителей), наличие гематурии, контроль электролитов, КОС, глюкозы крови.

В соматогенной фазе проводить профилактику гнойно-септических осложнений, психотических реакций, трофических нарушений бронхо-легочных заболеваний (при курении героина) и лечение абстинентного синдрома, если он имеет место.

5. Отравления кокаином

Кокаин, крэк, «кокс», «каддилак», «speed ball», «сноу», «базука»

Основные положения

Кокаин — алкалоид, содержащийся в листьях южноамериканского растения *Erythroxylon Coca*.

Следы употребления кокаина обнаружены при раскопках древних городов инков (3000 век до н. э.). В Европу завезен в XVI веке испанцами, чьи несметные богатства, полученные при покорении Америки, можно отчасти объяснить высокой степенью химической зависимости коренного населения от кокаина (испанские колонизаторы расплачивались с индейцами листьями кока).

В 1862 г. Альберт Ньюман выделил алкалоид из листьев кока. В 1884 г. Карл Коллер сообщил о местноанестезирующих свойствах этого алкалоида, а Вильгельм Лоссена в 1889 г. выделил химически чистое вещество $C^{19}H^{21}O^4N$ — кокаин. Безудержный рост использования кокаина наблюдался в период с 1880 по 1890 гг в Европе. Его считали панацеей от всех болезней, и многие известные личности горячо его пропагандировали и употребляли сами: Папа Лев XII, Зигмунд Фрейд (прописывал кокаин, в том числе пациентам с зависимостью к морфину), Жюль Верн, Томас Эдиссон и др.

В те годы в Европе кокаин применяли так же часто, как сегодня люди применяют реланиум. Более того, в 1892 г. Аза Кандлер, американский фармацевт, купив акции компании Кока Колы, выпустил напиток, «устраняющий усталость», в состав которого входила вытяжка из орехов кока. Впоследствии, руководствуясь научными сведениями о неблагоприятных эффектах колы, кокаин в напитке, выпускаемом этой компанией, был заменен кофеином.

Фрейд, будучи талантливым естествоиспытателем и горячим пропагандистом кокаина, проводил многочисленные опыты по изучению видов его действия на себе.

В начале XX века накопилось достаточно сведений об опасных свойствах этого препарата, в том числе о зависимости, вызываемой им.

Возможно, началом развенчивания этого все сильного препарата явилась собственная трагедия Фрейда (зависимость и истощение) и печальный опыт лечения кокаином многих людей, в том числе его ближайшего друга — известного психолога Эрнста Флейшля ван Мозехов, которому Фрейд назначил кокаин вместо морфия. (Эрнст Флейшл страдал морфинизмом после неудачно проведенной ампутации ноги; следует заметить, что кокаиновый психоз Флейшля был первым документально зарегистрированным острым интоксикационным психозом, вызванным лекарственным препаратом).

Финал «славы» кокаина констатировал Альбрехт Эйленмейер — знаменитый немецкий врач: «... кокаин — это третья кара, посланная человечеству после алкоголя и морфия...» С начала нашего столетия кокаин постепенно перестает применяться, и к 1960 г. он запрещен к применению в странах Европы. Сегодня слова Эйленмейера всецело подтвердились — в настоящее время кокаин расценивается в качестве одного из наиболее опасных средств, обладающих наркогенным потенциалом действия.

В медицине кокаин применяется в виде гидрохлорида, но наркоманы нередко используют его в виде основания, для получения которого они к раствору добавляют натрия гидрокарбонат, полученный осадок называют «сгаск» (крэк) или «госк». К раствору гидрохлорида кокаина нередко для усиления длительности действия кокаина добавляют различные индифферентные или активные вещества, например, другие местные анестетики, сахара, слабительные, фенциклидин, хинин, амфетамин, а также ФОС.

Эпидемиология отравлений кокаином

По данным Национального Института Лекарственной Зависимости (США), каждый день около 5000 тыс. человек в мире впервые используют кокаин с целью получения наркотического действия. Этот тип наркомании распространяется в нашей

стране, однако четкой статистики по уровню кокаиновых отравлений мы не обнаружили. Следует выделить группу насильственных отравлений, при которых кокаин применяют с целью убийства. Наконец, необходимо отметить особую группу

отравлений этим ядом (молниеносные смертельные варианты интоксикации) у лиц, транспорти-

рующих кокаин в собственном желудке или под кожей (так называемые «мулы»).

Токсикокинетика кокаина

Гидрохлорид кокаина легко растворим в воде, всасывается через слизистые оболочки. Его закапывают интраназально, вводят внутривенно, нередко смешивая с героином. Эту смесь называют «speed ball». Гидрохлорид кокаина испаряется при высокой температуре (197°C), поэтому его нельзя использовать курением. Кокаин основание (крэк) испаряется при меньшей температуре ($96\text{—}98^{\circ}\text{C}$), поэтому его используют нередко и путем курения, т. е. способом более приемлемым для подростков, чем внутривенное введение. По данным J. Tagg, M. Macklin (1987), наиболее частый способ применения кокаина у подростков — интраназальный (втягивание порошка при вдохе) (51%), затем курение (36%), внутривенный же путь — значительно меньше (13%). Применяют и другие пути введения. Токсической дозой кокаина при приеме препарата внутрь считают 500 мг. Абсолютно смертельной — 1,2 г, однако есть сообщения о смертельных исходах при вдыхании 20 мг препарата. С другой стороны, хронические потребители кокаина способны применять без последствий до 10 г этого вещества в день.

Адсорбция. При ингаляционном введении действие развивается через 1—3 мин, при введении в вену — через несколько секунд, при нанесении кокаина на слизистую носа — через 20—30 мин при приеме внутрь — через 60—90 мин. Кокаин также хорошо всасывается через слизистую оболочку прямой кишки и влагалища. Это самый частый вариант применения speed ball (кокаин+героин). При различных путях введения формируются различные концентрации кокаина в плазме, что имеет крайне важное клиническое и судебно-медицинское значение (табл. 62).

Распределение и метаболизм. Препарат быстро распределяется в ОЦК и также быстро метаболизируется в бензоилэксгонин и эксгонин печеночными эстеразами, среди которых особую роль играет псевдохолинэстераза. На скорость печеночного метаболизма кокаина влия-

ют «факторы со стороны организма». Это имеет крайне важное клиническое значение. Например, при снижении сердечного выброса и угнетении кровотока в печени (у больных в коме) или при заболеваниях печени, сопровождающихся снижением ее кровообращения, происходит увеличение концентрации кокаина в плазме крови в несколько раз. У лиц с дефицитом псевдохолинэстеразы обнаружено выраженное снижение основного метаболита кокаина бензоилэксгонина и, соответственно, увеличение концентрации исходного продукта (кокаина). В этом смысле очень важное токсикологическое значение приобретают добавления к кокаину фосфорорганических соединений с целью увеличения $T_{0,5}$ кокаина и длительности его действия.

Элиминация. Около 80% кокаина выводится почками в виде метаболитов (бензоилэксгонина и эксгонина). При «закислении» мочи выводится около 98% кокаина и его метаболитов.

Особо следует отметить, что при сочетанном приеме кокаина и этанола происходит трансэтерификация этих соединений и образуется метаболит кокаэтанол, который оказывает выраженное депримирующее действие, и если $T_{0,5}$ кокаина равен 48—58 мин, то $T_{0,5}$ метаболитов кокаина более длительный и составляет 148 мин (у кокаэтанола) и 4,7 и более часов (у бензоилэксгонина).

Кокаин очень опасен. Как уже сказано, считается, что смертельная его доза для человека — 1,2 г, однако существует очень большая индивидуальная вариабельность в чувствительности к нему. К кокаину быстро развивается толерантность, т. е. способность переносить высокие его дозы, но она так же быстро исчезает. Поэтому J. Tagg, M. Macklin (1987) пишут, что безопасных доз кокаина не существует. Обычная очередная его доза может вызвать смерть, тем более высокая доза, которую еще недавно больной легко переносил. Между тем у подростков существует представление о безопасности кокаина.

Механизм токсического действия и патогенез острого и хронического отравления кокаином

Кокаин влияет на активность норадреналина, дофамина и серотонина. Он нарушает обратный захват в пресинаптическое окончание освободившихся во время нервного импульса норадреналина и дофамина. В результате временно повышается их концентрация в синаптической щели, что способствует более выраженному их воздействию

на соответствующие рецепторы постсинаптической мембраны. Но одновременно снижается их депо в нейронах, что особенно проявляется при повторных введениях кокаина. Возникает истощение запасов катехоламинов, особенно дофамина; во время нервного импульса его освобождается меньше, для более полного его улавливания

Таблица 62

Достижение максимальной концентрации в крови при различных путях введения кокаина.

Путь введения	Начало эффекта	Стаж (нг/мл)
внутрь	20 мин	200
курение	8 сек	800
в вену	30 сек	1000

повышается плотность рецепторов на постсинаптической мембране.

У экспериментальных животных даже после одного введения кокаина плотность дофаминовых рецепторов в структурах головного мозга возрастает на 37%, а повторные его введения увеличивают их плотность еще больше. В результате у кокаиниста нарушается функция дофамина в ЦНС, что и приводит к возникновению у него психических нарушений (см. ниже). Свидетельством недостаточности дофамина в ЦНС является повышенная секреция пролактина и высокая его концентрация в плазме крови.

Кокаин влияет на активность катехоламинов не только в ЦНС, но и в периферических тканях. Временное повышение активности норадреналина увеличивает частоту сердечных сокращений, артериальное давление, вызывает тремор; от больших доз кокаина у больного может развиться аритмия сердечных сокращений и ишемические повреждения тканей. Временное повышение активности дофамина приводит к снижению аппетита, вызывает стереотипное поведение, гиперактивность, половое возбуждение. При длительном применении кокаина из-за истощения дофамина возникает импотенция.

Активность серотонина снижается, что приводит к нарушениям сна.

Первые дозы кокаина вызывают у подростка повышенное настроение, эйфорию, он становится более энергичным, работоспособным. У него возникает стремление к общению, снижается аппетит, появляется половое возбуждение. Для повторного достижения такого же состояния подросток и начинает употреблять кокаин. Но, как уже сказано, к кокаину быстро развивается привыкание. Для получения названных субъективных ощущений нужны большие дозы этого вещества. Одновременно развивается психическая зависимость от кокаина, т. е. наркомания. Подросток уже не может нормально себя чувствовать без его приема.

Резких явлений лишения при отмене кокаина обычно нет. Но возникает состояние глубокой депрессии («крэш»), повышенная раздражимость, нарушения аппетита, тошнота, дрожь, психомоторное угнетение, нерегулярный сон, гиперсомния, брадикардия, компульсивное поведение, психоз.

Хроническое употребление кокаина меняет личность подростка: он становится подозрительным, сторонится родных, друзей, у него появляются новые друзья, такие же кокаинисты. Длительный прием приводит к возникновению психоза, малоотличимого от шизофрении. У больных могут быть слуховые, зрительные и соматосенсорные галлюцинации.

Кокаин опасен и при приеме однократных доз, и при повторном введении. Он вызывает сужение сосудов и повышает артериальное давление, увеличивает частоту сокращений сердца на фоне суженных коронарных сосудов, в результате может быть инфаркт миокарда. От введения кокаина могут быть геморрагии в мозг, судороги, остановка сердца. Очень опасна гипертермия.

При длительном интраназальном употреблении кокаина у больного появляется хроническое воспаление слизистой оболочки носа, длящееся месяцами и напоминающее аллергию. У него отмечают постоянный насморк, может быть инфекционный синусит. При длительном употреблении его путем курения у больного можно отметить хронический кашель, отхаркивание черной, иногда с кровью, мокроты, боли в груди. Даже при однократном вдыхании крэка у больного через 1—6 ч. появляются боли в груди, шее, дисфагия. На ЭКГ при этом признаков инфаркта миокарда не выявляют. При рентгеновском осмотре грудной клетки нередко обнаруживают наличие воздуха в области средостения и подкожную эмфизему. Глубокий вдох горячего воздуха приводит к растяжению и разрыву альвеол, что и является причиной попадания воздуха в средостение и в мягкие ткани шеи (Brody S. et al., 1988).

Клиническая картина острого отравления кокаином

При курении, введении в вену симптомы передозировки (не эйфории!) проявляются через несколько минут, при введении внутрь или аппликации на кожу и слизистые они могут быть отсрочены до 1 часа. Следует особо отметить, что в ближайшее время после приема кокаина

его пользователи крайне редко обращаются за медицинской помощью в государственные учреждения самостоятельно (частым поводом для обращения в стационары — «самотек» — или вызова «03» является боль за грудиной и кровохарканье).

Стадии и осложнения острого отравления кокаином
(Gay GR, Rappoport RT. Clin. Toxicol 13(2): 325—332, 1978)

Фаза отравления	ЦНС	Сердечно-сосудистая система	Система дыхания
ранняя фаза	возбуждение, головная боль, тошнота, рвота, миофибрилляции, больные в большинстве случаев ориентированы	кратковременная брадикардия, тахикардия, гипертензия, бледность кожных покровов	увеличение частоты и глубины дыхания
фаза выраженной стимуляции	тонико-клонические судороги, гиперкинезы	тахикардия, гипертензия	цианоз, глубокое дыхание, нарушение ритма дыхания
фаза угнетения	мышечные парезы, гипо(а)рефлексия, угнетение сознания	нарушения гемодинамики, коллапс, шок	дыхательная недостаточность

Внешний вид и первичный осмотр больного

Замечено, что основной жалобой, которую предъявляют больные, находящиеся в сознании, являются боли в за грудиной области. Деление больных по степени тяжести относительно условно, так как в каждом периоде отравления по мере резорбции кокаина могут возникать жизнеопасные нарушения ФУС.

При отравлениях легкой степени больные эйфоричны, возбуждены, ажитированы, их мышление ускорено, у них делириозные эпизоды (особенно при сочетании кокаина с этанолом), течение которых тем не менее может прерываться основной жалобой на боли в сердце. Объективно регистрируют гипертензию и тахикардию, мидриаз, гипергидроз. Кожные покровы могут быть бледными, перистальтика кишечника сохранена.

При отравлении средней степени определяется картина «адренергического» психоза: выраженное возбуждение на фоне грубых нарушений гемодинамики. В этой стадии чаще всего происходит развитие многочисленных осложнений от действия самого кокаина и от его токсических добавок: пневмоторакса, пневмомедиастинума, отека легких, возникновения летальных аритмий, инфаркта миокарда, церебральных кровоизлияний, инфарктов кишечника, судорожного синдрома, разрыва аневризм, развития экзотоксического шока.

У коматозных больных также определяют «адренергический» синдром или его элементы

(гипертензия может достигать весьма высоких цифр — до 200/120 мм. рт. ст., нарушения ритма сердца, мидриаз, влажность кожных покровов, наличие перистальтических звуков при аускультации живота, регистрируются элементы гипертонуса мышц).

Отравления кокаином характеризуются выраженной фазностью течения. Стимуляция ЦНС начинается с коры мозга и распространяется в росто-каудальном направлении. Этой закономерностью в распространении эффекта кокаина и обусловлены сроки возникновения симптомов, которые наблюдают в стационаре при коротком времени экспозиции яда.

В табл. 63 приводится классификация течения острого отравления кокаином.

L. Goldfrank (1994) суммировал осложнения, которые могут возникать при остром и хроническом применении кокаина, которые мы приводим в табл. 64.

Причиной смерти при отравлении кокаином в токсикогенной фазе являются аритмия, интракраниальное кровоизлияние вследствие разрыва аневризмы, эпилептический статус, злокачественная гипертермия.

В соматогенной фазе смерть может наступить вследствие почечной недостаточности, коагулопатии, полиорганной недостаточности в целом.

Функциональная диагностика отравлений кокаином

Включает ЭКГ исследование, при котором регистрируют ритм, величину интервалов P-Q, QRS, Q-T комплекса. При возможности проводят реографическое исследование, при котором определяют специфические симптомы «адренергического» синдрома: снижение ударного объема до 40 мл (при норме 60—70 мл), увеличение сердечного выброса более 6 л/мин за счет выраженной тахикардии (при норме 5,5 л/мин), и увеличение об-

щего периферического сопротивления сосудов до 1900—2000 и выше (при норме 1600 дин/с/см⁵). Проведение реографии важно, так как позволяет исключить антихолинергические яды до проведения химико-токсикологических исследований. Больным с нарушениями дыхания необходимо проводить рентгенографию грудной клетки. При подозрении на транспортировку кокаина проводят рентгеноскопию желудка.

Таблица 64

Симптомы и синдромы при отравлении кокаином
(цит по Goldfrank L. et al., 1994, с изменениями)

Функциональная система и ее нарушения	Влияние кокаина
нарушения функции нервной системы	головная боль, чувство разбитости, тремор, судороги, инсульт, субарахноидальное кровоизлияние, васкулиты, абсцессы мозга
нарушения психических функций	ажитация, галлюциноз, гиперпродукция (психоз, паранойя), суицидальное поведение, тактильные галлюцинации (жуки, черви под кожей), сенестопатии
офтальмологические нарушения	мигриаз (реакция на свет может быть сохранена), нистагм, псевдоэкзофтальм
ЛОР-органы	эпистаксис, атрофический фарингит, ulcerация слизистой оболочки рта, зева, носа, гнойный синусит, эпиглоссит
сердечно-сосудистые нарушения	острая боль за грудиной, тахикардия (суправентрикулярная, желудочковая), гипертензия, острая сердечно-сосудистая недостаточность, септический эндокардит, разрыв аневризмы, ишемия миокарда, инфаркт миокарда, токсическая миокардиодистрофия, пневмоперикард
система дыхания	тахигиперпноз, нарушение ритма дыхания, пневмоторакс, бронхиты, бронхиолиты, пневмонии, ателектазы
желудочно-кишечный тракт	анорексия, тошнота, диарея, боли в животе, ишемизация и развитие гангрены кишечника
мышечная система	инфаркты мышечной ткани, рабдомиолиз, раневая инфекция (ботулизм)
выделительная система	многобинурия, гломерулонефрит, острый тубулярный некроз, инфаркт почки, почечная недостаточность
половая система	приапизм и парафимоз, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (при уретральном введении наркотика)
метаболические нарушения	гипертермия, лактацидоз, потеря массы тела
акушерская патология	спонтанные аборт, разрывы и инфаркты плаценты, низкий вес новорожденного
кожные покровы	шрамы, расчесы, эксфолиации, флебиты, васкулиты, некрозы, гнойники, гангрена

Таблица 65

Сравнительная эффективность методов химико-токсикологического исследования при отравлении кокаином

Название метода	Биосреды	Определение бензоилэконина	Определение кокаина	Разрешающая способность
EMIT	моча	+	—	200—300 нг/мл
RIA	моча/кровь	+	±	50—100 нг/мл
тонкослойная хроматография	моча	+	—	1000 нг/мл
газовая хроматография	кровь/моча	+	+	200—300 нг/мл
газо-жидкостная хроматография	кровь/моча	+	+	200—300 нг/мл

Лабораторная и химико-токсикологическая диагностика отравлений кокаином

При лабораторной диагностике можно выявить лейкоцитоз, гипокалиемию (гиперкалиемию при нарастании ригидности мышц), увеличение концентрации АЛТ и АСТ и активности креатинфосфокиназы.

Исследование биосред проводят методами тонкослойной хроматографии (ТХГ) на наличие в моче метаболитов кокаина (бензоилэконина и/или кокаэтанол). Из других методов необходимо отметить газовую хроматографию, жидкостную хроматографию (см. II том) и радиоим-

мунный метод, которые позволяют выявить метаболит кокаина не только в моче, но и в крови. Большое значение имеют сроки проведения химико-токсикологических исследований. Считают, что метод ТХГ эффективен в течение 24 час, иммунологические методы позволяют анализировать биосреды в течение 3—4 суток, газожидкостная хроматография эффективна через 7 дней от момента отравления.

Чувствительность методов, их сравнительная характеристика представлены в табл. 65.

Таблица 66

Дифференциальная диагностика «антихолинергического» и «адренергического» синдромов
(Афанасьев В.В., Великова В.Д., 1994)

Показатель	«Антихолинергический» синдром	«Адренергический» синдром
выраженность гиперпродукции	+	+++
гипертензия	±	+++
нарушение системной гемодинамики:		
снижение ударного объема	+	+++
увеличение ОПС	±	+++
тахикардия	+	+
аритмия	+	+++
перистальтика кишечника	—	+
задержка мочеотделения	+	—
кожные покровы	теплая, розовая кожа	холодная кожа
уровень глюкозы крови	не изменен	изменен (увеличен или снижен в зависимости от степени тяжести интоксикации)

Дифференциальный диагноз

В ранней фазе действия кокаина при резко выраженной гипертензии и тахикардии дифференциальный диагноз проводят с отравлением амитриптилином, эфедроном. Эти соединения также вызывают развитие «адренергического» синдрома, поэтому клинически отличить представленные типы интоксикации крайне трудно. При отсутствии анамнеза основное значение имеет ЭКГ исследование и химико-токсикологический анализ биосред. Следует помнить, что при отравлении амитриптилином имеет место увеличение комплекса QRS. Клиническая картина отравления кокаином и эфедроном практически одинакова, однако осложнения при интоксикации последним выражены значительно в меньшей степени.

При передозировке амфетаминов или фенциклидина тоже развивается «адренергический» синдром, однако эйфория при действии этих препаратов более длительна.

Антихолинергические средства вызывают развитие «антихолинергического» синдрома, который характеризуется менее выраженной гипертензией и значительно менее выраженными нарушениями системной гемодинамики в целом.

Различия между двумя «медиаторными» синдромами представлены в табл. 66.

Таким образом при отравлении кокаином имеется выраженная клиническая картина «адренергического» синдрома с кратковременной фазой эйфории. При внешнем осмотре подростка можно обнаружить:

- следы прежнего введения препарата
- гнойно-воспалительные процессы верхних дыхательных путей
- аритмии, рефрактерные к действию лидокаина
- в биосредах можно обнаружить кокаин и его метаболиты.

Лечение отравленных кокаином

Принципы лечения включают:

стабилизацию состояния больного (обеспечение адекватной вентиляции и гемодинамики у больных в коме), снижение артериального давления, устранение аритмии, судорожного синдрома, психоза, комы, если они имеют место, борьбу с ишемией миокарда.

После проведения мероприятий по стабилизации состояния больного (обеспечение ИВЛ, назначение комбинации налоксон + глюкоза + тиамин, особенно при подозрении на отравление формой наркотика «speed ball») основные усилия должны быть направлены на профилактику сердечно-сосудистых проявлений интоксикации.

Следует заметить, что назначение налоксона коматозным больным может спровоцировать развитие судорожного синдрома, поэтому большинство авторов (Ellenhorn M., Barceloux D. 1988; Olson K., 1990) рекомендуют назначать налоксон в редуцированных дозах, в качестве средства фармакологической диагностики неясных случаев отравлений.

Применять разные лекарственные средства при лечении отравленных кокаином следует осторожно, так как могут возникнуть нежелательные эффекты (см. табл. 67).

Считают, что наиболее безопасной группой средств для ликвидации гипертензии, судорожного синдрома, возбуждения и психоза являются

Таблица 67

Возможные результаты сочетания кокаина с другими фармакологическими веществами

Препарат	ЧСС	АД	Тонус бронхов	Примечание
дигоксин	—	—	+	аритмия, фибрилляция желудочков
анаприлин	—	+	+	парадоксальная гипертензия, бронхоспазм
нифедипин	±	—	—	не всегда эффективен в качестве противоаритмического средства
галоперидол	+	—	—	снижение давления, судороги, гипертонус мышц, гипертермия
барбитураты	+	—	+	снижение давления
трентал	±	±	±	опасность гипотензии, пригоден при нарушении мозгового кровообращения по типу тромбоза.
сермион	+	—	—	данные об эффективности не проверены
аминостигмин	—	—	—	эффективен при «адренергическом» синдроме, данные не проверены

+ усиление действия, — ослабление действия, ± эффект непредсказуем

бензодиазепины. Препаратом выбора является диазепам, который назначают в вену по 5 мг с 15—20-минутным интервалом. При необходимости эту дозу повторяют до 4 и более раз. Бутирофеноны (галоперидол) предпочитают не применять из-за риска развития гипертермии и судорог.

Установлено, что лекарства других фармакологических групп, которые применяются при обычных заболеваниях без опасений (бета-блокаторы, сердечные гликозиды, ГОМК, бутирофеноны, барбитураты и т. д.), увеличивают частоту осложнений и, соответственно, смертельных исходов в условиях отравления кокаином (Goldfrank L., 1994; Hoffman R., 1993).

Из числа проверенных средств для лечения гипертензии наименее опасным считают внутривенное применение нитроглицерина или нитропруссида натрия (растворяя 30 мг препарата в 400 мл 5% р-ра глюкозы; при скорости введения раствора от 0,1 до 3 мкг/(кг·мин), фентоламина (из расчета 2 мг/кг) или нифедипина (из расчета 10 мг 3—4 раза в сутки). Назначение этих соединений позволяет снизить преднагрузку и постнагрузку на миокард. Введение блокаторов кальциевых каналов (нифедипина) одновременно является и способом контроля аритмии.

Все препараты вводят медленно, методом титрования. Наименее опасным противоаритмическим средством в этих условиях является дифенин, который назначают в дозе 2—4 мг/кг внутривенно, не больше 1 мг/(кг·мин); максимальная доза 500 мг; поддерживающая доза 4—7 мг/(кг·сутки). Однако этот препарат крайне редко встречается в ампулированной форме. Использование таблетированной формы противоаритмического действия не оказывает.

При возникновении желудочковых аритмий применяют лидокаин (в дозе 0,5—1 мг/кг массы тела) или магния сульфат, в дозе 0,02 мг/кг, при их неэффективности крайне осторожно используют анаприлин (1 мл официального 0,1% раствора разводят в 10 мл растворителя, вводят в вену с перерывами, в течение 5 мин). Анаприлин, со-

здавая «перевес» альфа-адренергической активности над бета-адренергической может вызвать парадоксальную гипертензию и ишемию миокарда, поэтому к его назначению относятся сдержанно. Более того, М. М. Guinn, (1980) показал, что применение анаприлина (несмотря на то что этот препарат устраняет аритмию, уменьшает очаг ишемии и зону инфаркта) увеличивает летальность при отравлении кокаином. Исследование лечебного действия бета-блокаторов (короткоживущего эсмолола), проведенное на добровольцах, выявило еще одну негативную сторону действия препаратов этой группы — способность потенцировать коронароспазм, вызванный кокаином (Sand I. C. et al., 1991). Более оправданным считают применение лабеталола, однако данные о последствиях его применения в условиях отравления кокаином не проанализированы.

В последние годы для лечения осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при отравлении кокаином рекомендовано применять нитроглицерин в том числе для внутривенного введения (Hollander J. I. et al., 1994). Авторы изучили 246 случаев острого отравления кокаином и пришли к выводу о безопасности применения этого препарата.

При возбуждении применяют диазепам в возрастных дозах.

Альтернативой бензодиазепинам является аминостигмин, который в данных условиях, вероятно, является функциональным антагонистом действия кокаина. Однако опыт применения этого препарата невелик, хотя специфический антипсихотический эффект аминостигмина при отравлениях препаратами адренергической группы более выражен, чем у бензодиазепинов. При назначении аминостигмина (в дозе 0,01—0,02 мг/кг) следует помнить о риске развития судорожного синдрома и о возможности расширения комплекса QRS, поэтому препарат следует вводить внутривенно медленно, под контролем ЭКГ. Назначение антипсихотических нейролептиков, блокаторов дофаминовых рецепторов

ЦНС (галоперидол, стелазина, эглонила), следует проводить осторожно из-за риска развития коллапса, нарушений ритма сердца и терморегуляции, а также из-за осложнений ВНД во время последующего абстинентного синдрома.

Развитие гипертермии при отравлении кокаином является достаточно серьезным осложнением. Помимо влажных обертываний, некоторые авторы рекомендуют назначать миорелаксанты с последующим переводом больного на ИВЛ, т. к. большинство антигипертермических средств на фоне действия кокаина способно вызывать развитие осложнений.

Удаление яда

При приеме кокаина внутрь рвоту вызывать противопоказано, больным назначают энтеросорбент и слабительное. Эфферентные методы лечения не применяют. «Подкисление» мочи опасно, так как оно может усилить миоглобинурию.

Тщательное наблюдение за больными, поступившими в состоянии острого отравления кокаином даже легкой степени тяжести, должно продолжаться не менее 24—36 часов. Острый кокаиновый психоз — болтливость, страх, житация, параноидное состояние — обычно проходят через 2 дня. При неэффективности бензодиазепинов для подавления избыточного возбуждения можно ввести галоперидол. После выхода из острого состояния больному необходима консультация психиатра, при необходимости — госпитализация в психиатрическую больницу, так как велика опасность суицидных попыток при развитии абстинентного синдрома.

Лечение кокаиновой зависимости обычно начинается с немедленного прекращения его при-

ема. Если из-за длительного применения или употребления высоких доз у больного впоследствии возникают тяжелые явления абстиненции (выраженное беспокойство, житация, страх), то ему на короткий период можно назначить бензодиазепины, обычно диазепам по 5—10 мг 3 раза в день. J. Tarr, M. Macklin (1987) рекомендуют и L-триптофан по 2—3 г 4 раза в день. При возникновении тахикардии, повышении артериального давления они предлагают назначать пропранолол (анаприлин) по 20—30 мг каждые 8 часов (при полном отказе от введения кокаина).

Учитывая патогенетическое значение истощения запасов дофамина в ЦНС в развитии зависимости от кокаина, появились попытки устранить ее введением агониста дофамина — бромокriptина (парлодела). С. Dackis с соавт. (1985—1986) сообщили о двух женщинах (18 и 20 лет), которые в течение нескольких лет употребляли кокаин; в результате у них развилась наркомания, у обеих в крови выявлен повышенный уровень пролактина. Введение им бромокriptина резко снизило стремление получить очередную дозу кокаина. В работе приводится ссылка на наблюдение одного из авторов (Davies R.), который лечил 7 кокаинистов (18—34 лет) бромокriptином. Начальная доза этого препарата 0,625 мг 3 раза в день; постепенно дозу увеличивали до 7,5—12,5 мг в день. У 6 из 7 больных произошло резкое увеличение внимания, снизилось стремление получить кокаин. У одного препарат отменили в связи с повышением возбудимости. Есть сведения о положительном действии дезипрамина, флюоксетина, бупренорфина при этой патологии.

Особенности клинического течения интоксикации, на которые следует обратить внимание в токсикогенной и соматогенной фазах отравления

Кокаин является токсическим агентом полимедиаторного действия, который при передозировке вызывает развитие «адренергического» синдрома с субъективной жалобой на боль за грудиной, при ингаляционном введении возможно развитие кровохарканья.

В токсикогенной фазе:

- при внешнем осмотре больного необходимо оценить степень выраженности «адренергического» синдрома, оценить косвенные признаки хронического применения кокаина, при-

нять меры по нормализации дыхания, снижению и стабилизации артериального давления и профилактике судорожного синдрома;

- при функциональном исследовании обеспечить мониторное наблюдение ЭКГ;
- при лабораторном обследовании провести анализ мочи на качественное определение бензоилэксгоина.

В соматогенной фазе проводить лечение пневмонии, гнойно-септических осложнений, нарушений функций ЦНС.

6. Отравления фенамином и эфедрин

Фенамин (амфетамин, бензедрин), метамфетамин (дезоксин), декстроамфетамин (дексидрин), бензфетамин, амфетамин + декстроамфетамин (бифетамин), эфедрон, эфедрин, «айс», «кэт», «экстази» и др.

Общие положения

Фармакологическая промышленность России выпускает только фенамин (амфетамин), но подпольные бизнесмены могут распространять и фенамин, и похожие на него вещества, привозимые из других стран. В США по частоте использования подростками амфетамин стоит на третьем месте после марихуаны и алкоголя (King P., Coleman J., 1987). В последние годы широкое распространение приобрел наркотик, получаемый из эфедрина, — эфедрон (кэт).

Открытие амфетаминов принадлежит КК Chen — сотруднику фармацевтической компании Lilly. Ученый работал в лаборатории по изысканию средств, воздействующих на гладкую мускулатуру бронхов. Его хобби — анализ действия средств растительного происхождения — привело к необходимости исследования китайской травы *ma huang* (*Ephedra vulgaris*). Chen и его коллеги из Lilly изолировали действующее начало *ma huang* — алкалоид, который называли эфедрином. В 1830 г. Gordon Alles из Лос Анжелеса синтезировал эфедрин и подготовил в сущности амфетамин газообразной формы, удобный для ингаляций. Сделанный на его основе препарат бензедрин стал очень популярным как в США, так и за пределами страны и использовался так же широко, как сейчас применяют аспирин. Сведения о стимулирующем эффекте амфетамина накапливались, и в 1937 г. в редакционной статье JAMA, опубликованной учеными кафедры психологии Университета Миннесота, были наконец постулированы психостимулирующие свойства этого препарата, однако без указания относительно формирования зависимости от него.

Впоследствии амфетамины широко применяли в разных странах и не только для лечения бронхиальной астмы, но и для усиления умственной и мышечной работоспособности, в частности у участников военных экспедиций. Известен факт применения амфетаминов немецкими летчиками, осуществлявшими бомбежки Лондона во время второй мировой войны, солдатами

японской армии. Только в 1948 г. появились отчетливые сведения о формировании зависимости от этого класса веществ.

Эпидемический «прорыв» в применении амфетаминов произошел в связи с обнаружением возможности вводить препараты внутривенно — «молниеносное» развитие эйфории, сопровождающееся «мышечной радостью» и необычайно выраженным психостимулирующим действием. На сегодня применение амфетаминов и их синтетических производных является одной из злободневных проблем медицины.

По медицинским показаниям фенамин применяют крайне редко, в основном для лечения нарколепсии и дефицита внимания у детей. В 70-е гг. его назначали в качестве анорексигенного вещества для лечения тучных больных. Однако к нему очень быстро развивается привыкание, и уже через несколько недель снижение веса прекращается.

В настоящее время «черный рынок» России наводнен амфетаминами, произведенными в различных странах, которые применяют многие социальные слои населения и особенно молодежь. Участились случаи судебно-медицинских экспертиз, производимых по поводу действия неизвестных ядов психостимулирующего действия. В связи с ограниченными сведениями о токсикологии амфетаминов мы приводим подробный список существующих официально и нелегально синтезируемых соединений этой группы.

К промышленно выпускаемым амфетаминам относятся следующие препараты (табл. 68).

Содержание активного амфетамина в нелегально синтезируемых веществах может быть весьма разным, от 1 и 5 мг (4-бром-ДМА) до 4 и 150 мг (МДМА). За амфетаминами прочно укрепились названия по первым буквам латинского алфавита. В настоящее время существует более 50 видов нелегально синтезируемых препаратов. Наиболее часто применяемые из них представлены в таблице 69.

Таблица 68

Легально производимые амфетамины и их суточные дозы

Препарат	Суточная доза для взрослых (мг)	Суточная доза для детей (мг)
амфетамин (фенамин)	5—60	2,5—40 (3—5 лет) 5—60 (6—12 лет) 10—60 (более 12 лет)
бензфетамин (дидрекс)	25—50	
диэтилпропион (тенуан)	25—75	
метамфетамин (дезоксин)	2,5—5	
метилфенидат (риталин)	10—60	от 10 (0,3 мг/кг) до 60 мг/сут (детям после 6 лет)
фентерамин (фастин)	24—30	24—30 (старшие подростки)
фенметразин (прелюдин)	12,5—25	12,5—30 (старшие подростки)

Таблица 69

Нелегально синтезируемые амфетамины и их равноэффективные галлюциногенные дозы

№№	Аббревиатура (в английской транскрипции)	Химическое название	Применяемая доза (мг)
1	DDPR	4-пропил DMA	1—2
2	DMA	2,5-диметоксиамфетамин	20—50
3	DOB	4-бром-DMA	
4	DOET	4-этил-DMA	0,75—4
5	DOI	4-иод-DMA	0,8—2
6	MDA	3,4-метилендиоксиамфетамин	40—150
7	MDMA	3,4-метилендиоксиамфетамин	50—150
8	MDEA	N-этил MDA	
9	MMDA	3-метокси-4,5 MDA	50—100
10	DMMDA	2,5-диметокси-4,5 MDA	2—3
11	PMA	p-метоксиамфетамин	50
12	TMA	3,4,5-триметоксиамфетамин	от 50 до 150
13	2CB	2,5-диметокси-4-бром-фенетиламин	15—30
14	2,3,4 TMA	2,3,4-триметоксиамфетамин	неактивен при приеме в малых дозах
15	2,4,5 TMA	2,4,5-триметоксиамфетамин	20
16	2,4,6 TMA	2,3,6-триметоксиамфетамин	30—40

Примечание: DMA — диметоксиамфетамин

У многих амфетаминов имеются «уличные» названия, частично отражающие их физико-химические и психофармакологические свойства. Мы приводим некоторые из них:

метамфетамин — айс (ice), MDA — «гармония», «любовь», «ускоритель любви»

MDEA — «Ева»

MDMA — «Адам», «Экстази»

2CB — «Ева», «Спектр»

Токсикокинетика
(см. таблицу 70)

Минимальная летальная доза амфетаминов составляет 1,3 мг/кг, максимально зарегистрированная доза составляет 15000 мг/сутки (Кеггер А., 1967). Однако есть сообщения о «супертоксическом» действии терапевтических доз «Экстази» равных 60—65 мг.

У фенамина и других амфетаминов (кроме премолина) быстрая абсорбция, Стах достигается через 1—3 ч, при курении метамфетамина — в течение 7 мин. Максимально выраженный психостимулирующий эффект у препаратов группы фенамина различный.

Объем распределения в среднем по группе составляет 3 л/кг, наибольший показатель Vd определяется у метилфенидата (12—33 л/кг), наименьший у премолина 0,2—0,5 л/кг. Биотрансформация амфетаминов происходит в печени с участием цитохромов P-450. Основными метаболитами MDA и MDMA являются: альфа-метилдофамин (активный метаболит MDA) и метилендиоксиамфетамин (активный метаболит MDMA). Среди неактивных метаболитов выделяют фенилацетон, гиппуровую кислоту.

Выделение амфетаминов и их метаболитов осуществляется преимущественно почками, так MDMA полностью выводится из организма в течение 24 ч. Следует отметить, что при pH мочи до 6,6 амфетамины выводятся в неизменном виде в 67—73%, дальнейшее увеличение pH мочи сопровождается сниже-

нием их почечного клиренса до 40%. Здесь же отметим, что терапевтическая концентрация эфедрина в плазме крови составляет от 0,02 до 0,1 мг/л, а токсическая превышает 1 мг/л.

Летальная концентрация в плазме крови фенамина составляет более 1 мг/л.

Таблица 70

Показатели токсикокинетики некоторых амфетаминов

Название препарата	MDMA	DOB	2CB	MDA
Показатель				
адсорбция	быстрая	быстрая	быстрая	быстрая
начало действия	20—60 мин	1 час	20—30 мин	10 мин
пик действия	1—5 ч	4—10 ч	1—2 ч	20 мин
длительность действия	от 4—6 ч (при дозе 70—150 мг) до 48 ч (при дозе 300 мг)	12—36 ч	4—6 ч	2 ч
Спл токсическая (летальная)	0,1—0,35 (>0,5) мг/л	?	?	1—3 (4—10)

? — не установлено.

Механизм токсического действия

Фенамин — непрямо́й адреномиметик, он способствует освобождению норадреналина, дофамина, а также серотонина из нервных окончаний во время нервного импульса, нарушает их возврат в пресинаптическое окончание, чем повышает их концентрацию в синапсе, особенно повышается концентрация серотонина, и, кроме того, может прямо активировать адренорецепторы.

В соответствии с названными механизмами фенамин и вызывает фармакологические эффекты. Повышая активность норадреналина, он сохраняет и продлевает состояние бодрствования, вызывает локомоторное возбуждение, анорексию (потерю аппетита). Повышая активность дофамина, он приводит к появлению стереотипных движений, к снижению аппетита и, подобно норадреналину, к активации локомоции. Повышая активность серотонина, он нарушает восприятие окружающего, вызывает психотическое поведение.

Прием фенамина вызывает и вегетативные эффекты: из-за активации α - и β -адренорецепторов увеличивается частота сердечных сокращений, повышается артериальное давление, расширяются зрачки, бронхи, повышается тонус матки. Нарушение функции желудочно-кишечного тракта проявляется в замедлении перистальтики; у больного часто повышается тонус сфинктера мочевого пузыря, что затруд-

няет мочеиспускание. Повышается температура тела.

Фенамин может вызвать неврологические и психические эффекты. Неврологические эффекты заключаются в возникновении беспокойства, ажитации, тремора, бессонницы (полагают, это — результат активации ретикулярной формации ствола головного мозга). Психические эффекты — это повышение настроения, бодрствования, концентрации мышления, разговорчивость, повышение физической и умственной продуктивности. Больной может хорошо себя чувствовать даже при неблагоприятных обстоятельствах (King P., Coleman J., 1987).

После прекращения приема фенамина у больного увеличивается общая продолжительность сна, в том числе и активного. После длительного приема нормальный сон может восстановиться лишь через 2—3 месяца.

Даже обычная доза (0,01 г) может вызвать головную боль, сердцебиение, вазомоторные расстройства, депрессивное состояние, острую паранойю.

К фенамину довольно быстро развивается привыкание и толерантность, и для получения психического эффекта приходится принимать повышающиеся дозы. Хроническое применение фенамина может вызвать психоз, наиболее часто по типу паранойи. У больного могут появиться иллюзии, галлюцинации.

Клиническая картина отравления

При передозировке возникает усиленный фармакологический эффект (King P., Coleman J.,

1987): беспокойство, раздражимость, болтливость, состояние напряжения, слабость, нарушения сна,

страх, бред, галлюцинации, состояние паники, суицидные попытки. Похожие явления наблюдают и при длительном применении фенамина, но, кроме того, отмечают: головную боль, озноб, повышение температуры тела, боли в области сердца. У больного может быть бледная (влажная) или покрасневшая кожа, сухие слизистые оболочки рта, металлический вкус во рту, боли в животе, понос. Прием очень высоких доз может вызвать судороги, кому и смерть.

При отмене препарата после длительного его употребления возникают явления лишения, заключающиеся в психотическом состоянии, апатии, депрессии, которая может привести к самоубийству, длительной гиперсомнии. Нормализация сна, как уже сказано, может наблюдаться лишь через 2—3 месяца. Больные, длительно принимавшие фенамин, требуют наблюдения психиатра и специального психиатрического лечения (King P., Coleman J., 1987).

Введение MDMA, MDA, MDEA сопровождается развитием гиперкалиемии, гипогликемии и гипонатриемии (Watson B., 1993).

Таким образом, фенамин и другие амфетамины вызывают развитие «адренергического» синдрома (выраженная гипертензия, тахикардия, одышка, влажный кожный покров, сухие слизистые, снижение перистальтики кишечника, гипертермия, мидриаз и т. д.). При приеме MDMA внутрь может возникать неукротимая рвота, способная привести к разрыву буллы легких у курильщиков и развитию пневмоторакса; болевой синдром вследствие ишемии миокарда может быть замаскирован центральным действием ядов, которое развивается парал-

лельно периферическому; характерны: эйфория, острая паранойя, оргазм, стереотипное поведение и нарушение социального поведения в целом (иногда импульсивно-стереотипное с агрессией «во вне») и последующее физическое истощение, для избежания которого эти препараты вводят вновь (до 5 и более г в течение 24 ч).

Введение сверхтоксических доз приводит к развитию «альфа-блокирующего» синдрома (см. часть I, главу 5), коллапса и комы, что требует реанимационных мероприятий.

Цикличность процессов «возбуждение — спад» приводит к развитию глубокого нервного истощения, сопровождающегося грубой соматической патологией: развитием дилатационной кардиомиопатии, аневризм, кератопатии, а также гнойно-септических осложнений.

Особенностью действия некоторых новых синтетических амфетаминов при однократном введении их сверхвысоких доз в вену является состояние, когда больной находится в сознании, но не может двигаться и говорить.

Причиной смерти являются жизнеопасные соматические нарушения, среди которых осложнения гипертензии, а также кровоизлияние в мозг, некардиогенный отек легких, инфаркт миокарда, отек мозга, судорожный синдром стоят на первом месте.

Осложнения интоксикации включают: пневмомедиастинум и злокачественную гипертермию, рабдомиолиз, ОПН, развитие коагулопатии потребления, интракраниального тромбоза венозных синусов, токсический гепатит, герпетическую сыпь, а также нарушения когнитивных функций.

Дифференциальная диагностика

Гипертензионный синдром при отравлении амфетаминами следует различать от «истинных» гипертонических и судорожных кризов, кризов при феохромоцитоме и осложнений артериальной гипертензии в целом (геморрагичес-

кого инсульта, отека легкого, расслаивающей аневризмы аорты и др.).

Имеет значение анамнез и сочетание симптомов, характеризующих автономный «адренергический» синдром на момент наблюдения пациента.

Лечение

При острой передозировке больной может быть в состоянии сильного возбуждения или в состоянии сердечно-сосудистого коллапса, судорог, комы. Прежде всего у него надо стабилизировать функцию сердечно-сосудистой системы, снизить артериальное давление.

Первоначально назначают нитроглицерин (по 1—2 табл. под язык при горизонтальном положении больного) или коринфар (по 10,0—20,0 мг под язык при горизонтальном положении больного). При их неэффективности проводят «вторую» линию терапии, которая включа-

ет применение альфа-адреноблокаторов периферического типа действия (тропафена, пирроксана или фентоламина). Взрослым и старшим подросткам фентоламин вводят по 5 мг в вену, медленно, дробно, растворив его в 20,0 мл 40% раствора глюкозы. Интервал времени для повторного введения составляет 10—15 мин.

При неэффективности перечисленных соединений назначают клофелин по 0,1 мг (взрослым и старшим подросткам), в вену, медленно, в 20,0 мл изотонического раствора натрия хлорида.

При недостаточном эффекте антигипертензивных средств назначают диазепам, внутривенно или ректально, в возрастной дозе.

Альтернативой клофелину может служить лабеталол, который применяют в дозе 25—50 мг (подросткам) внутривенно, капельно в 400,0 мл изотонического раствора натрия хлорида или натрия нитропруссид по 30 мг в том же разведении. Начальная скорость введения препарата — от 0,1 мкг/(кг·мин), до снижения систолического АД до 130 мм рт. ст.

Введение антигипертензивных препаратов любой фармакологической группы проводят под тщательным контролем АД больного (каждые 5 минут!). АД снижают медленно, в течение часа. При осложненном течении отравления необходимо мониторировать ФУС (кардиомонитором, пульсоксиметром).

Острые отравления амфетаминами, осложнившиеся нарушением мозгового кровообращения, лечат с применением блокаторов каналов кальция центрального действия (нимодипин, цереброкраст) и альфа-адреноблокаторов центрального действия, таких как сермион, назначая их в насыщающей (2 мг в 20,0 мл изотонического раствора натрия хлорида) и поддерживающей дозах (2—4 мг в 400,0 мл того же растворителя) со скоростью введения приготовленного раствора не более 40 капель/мин.

При возникновении желудочковых экстрасистол, желудочковой тахикардии назначают лидокаин в вену, медленно, из расчета 1—

1,5 мг/кг (80—120 мг взрослым и старшим подросткам), затем каждые 5 минут из расчета 0,5—0,75 мг/кг (40—60 мг) до купирования аритмии, но не более 3 мг/кг. Альтернативой лидокаину (или при неэффективности его действия) служит магния сульфат в дозе 0,025 мг/кг. Препарат разводят (в 20,0 мл 5% раствора глюкозы), вводят в вену, очень медленно, титруя разведенный раствор, с оставками, старшим подросткам не более чем 1,5—2,0 г на введение.

После стабилизации артериального давления и других показателей деятельности сердечно-сосудистой системы у больного производят промывание желудка, вводят активированный уголь, солевое слабительное (рвоту вызывать не рекомендуют). Для ускорения выведения фенамина почками подкисляют мочу введением аскорбиновой кислоты или хлорида аммония. Для устранения чрезмерного возбуждения назначают седуксен (диазепам). Для снижения температуры тела — влажные обертывания (Felter R. et al., 1987).

При оказании экстренной помощи необходимо иметь в виду, что после первичного улучшения состояния больного возможен рецидив симптоматики, обусловленный действием токсического агента, особенно если амфетамины были введены во влагалище или прямую кишку.

Прием эфедрина в больших дозах может вызвать отравление, похожее на отравление фенамином.

Клиника отравления эфедроном

Клиника острого отравления эфедроном (кетонной формой эфедрина, приготавливаемой в домашних условиях путем кислотного гидролиза его 5% раствора) характеризуется выраженным делирием, который превосходит по клиническим проявлениям (психопатологической гиперпродукции, соматическим нарушениям) «антихолинергический» синдром, вызываемый димедролом и циклодолом.

Определяется выраженная тахикардия (более 120 в мин), мидриаз, сухая теплая кожа, гипертензия (от 160/110 мм рт. ст. и выше), при аускультации тоны сердца звучные, определяется акцент 2-го тона на аорте, появляется 3-й тон на верхушке. При оценке гемодинамики регистрируют высокое ОПС (до 1900 дин/с/см⁵), синдром малого выброса (УО $47,7 \pm 2,8$ л/мин), т. е. гиперкинетический тип кровообращения с высокой постнагрузкой. На этом этапе отравления у детей может развиваться гипертермия.

Увеличение АД до 190—200 мм рт. ст. сопровождается еще большим снижением ударно-

го объема и увеличением ОПС, возникает опасность аритмий, у больных определяется бледность кожных покровов, гипотермия, происходит постепенное угнетение сознания, развивается шок.

Так же как и к фенамину, к эфедру быстро развивается привыкание, которое требует введения все более и более высоких доз наркотика.

Крайне опасной является комбинация эфедрона и димедрола, последний часто используют для потенцирования действия адреномиметика. Помимо нарушений гемодинамики введение такой смеси сопровождается опасностью развития судорог и быстрого наступления коматозного состояния.

Лечение отравлений эфедроном заключается в назначении неконкурентных антагонистов: галлантамина или аминостигмина. При клинических испытаниях противоделирioзного действия аминостигмина, проведенных в Санкт-Петербургском центре по лечению острых отравлений, минимальная его клиническая эффективность

определялась при отравлении циклодолом (Великова В. Д., 1995). Поскольку токсиканты, вызывавшие развитие делирия, принадлежали к разным фармакологическим группам (центральный холинолитик циклодол, Н-1 гистаминоблокатор димедрол и непрямой адреномиметик эфедрин), то такая особенность аминостигмина, вероятно, была связана со специфическими механизмами действия этого препарата. Развитие эффекта аминостигмина по скорости и силе действия при отравлении «адренопозитивными» ядами была в 2,6 раза выше по сравнению с «антихолинергическими» токсикантами. Аминостигмин устранял гипертензию (в среднем через 30 мин после введения) путем снижения ОПС на 38%.

При этом УО увеличивался на 21%, редуцировались клинические проявления «адренергического» синдрома.

Следует отметить, что отравление эфедрон характеризуется частыми рецидивами центральных нарушений, которые возникают лавинообразно. Если через 60 мин после лечения аминостигмином рецидивов не возникает, то уже через 120 мин психотические реакции регистрируют у 80% больных (Великова В. Д., 1995), поэтому аминостигмин рекомендуется назначать через каждые 2 ч, в дозе 0,025—0,030 мг/кг.

Обычно наркоманы вводят эфедрон в вену, поэтому промывания желудка не требуется. Выведение яда осуществляют методом гемодилюции и форсированного диуреза, после купирования «адренергического» синдрома. В состав инфузионной терапии необходимо вводить растворы калия.

Центральные нарушения, которые возникают при отравлении эфедрон, вероятно, вовлекают многие синаптические системы мозга, поэтому лечение эфедроновой зависимости представляет собой весьма трудную задачу. Этот тип зависимости более часто, чем другие варианты, приводит к рецидивам заболевания (когда в основном и наблюдается передозировка) и быстро формирует нарушение личностного профиля подростка.

Одним из способов, который позволяет осуществлять элементы профилактики личностных нарушений в ранней токсикогенной фазе, является назначение агонистов трофотропных систем. Нами было изучено защитное действие рибоксина (Афанасьев В. В., 1994, Лукин В. А., 1995) при острых интоксикационных, в том числе «адренергических» психозах. Показано, что в этих условиях рибоксин в дозе 20 мг/кг потенцирует лечебное действие аминостигмина, увеличивает длительность его действия и способствует нормализации биопотенциалов коры головного мозга (см. главу «отравление антигистаминными средствами»), есть положительные наблюдения о применении ГАМК-ергических соединений (толибут, фенибут) и глицинергических средств (глицина), однако два последних подхода нуждаются в дополнительном исследовании.

Соматогенная фаза отравления сопровождается выраженной токсической астенией, требует интенсивной витаминотерапии, психотерапии и других реабилитационных мероприятий.

В таблице 71 представлены возможные результаты введения разных фармакологических средств на фоне интоксикации эфедрин (и эфедрон).

Таблица 71

Возможные результаты сочетания эфедрина с препаратами других групп

Препарат	ЧСС	Тонус бронхов	АД	Примечание
атропин	+++	—	+	аритмия
прозерин	±	±	±	возможно развитие аритмии
аминостигмин	—	+	—	брадикардия, гипотензия; однако, наиболее эффективен для лечения «адренергического» интоксикационного психоза
галантамин	±	±	±	не вызывает развития брадикардии, гипотензии; менее эффективен для лечения интоксикационного психоза
промедол + реланиум	—	+	—	угнетение дыхания; комбинация малоэффективна для лечения интоксикационного психоза
анаприлин	—	++	—	аритмия, остановка сердца, гипотензия, коллапс
верапамил	—	±	—	выраженная брадикардия, гипотензия
фентоламин	+	—	—	увеличение ЧСС, снижение АД
аминазин	++	—	—	снижение АД, увеличение ЧСС; усиление психоза, развитие экстрапирамидных нарушений
галоперидол	+	—	—	снижение АД; снижение ажитации, галлюциноза
реланиум	—	—	—	малоэффективен для лечения психоза
тиопентал	+	±	—	снижение АД, угнетение дыхания

+ — усиление эффекта, — — ослабление эффекта, ± — эффект непредсказуем или неизвестен.

Особенности токсикогенной и соматогенной фаз отравления, на которые следует обратить внимание

Фенамин и эфедрон являются хронопозитивными ядами с выраженным адренергическим компонентом действия. При внешнем осмотре больного следует оценить выраженность «адренергического» синдрома (по интенсивности психотических, психоаффективных проявлений, тяжести нарушений гемодинамики).

Следует обратить внимание на цвет кожных покровов, симптом «белого пятна», оценить тоны сердца при аускультации (наличие 3-го тона на верхушке).

При функциональном исследовании необходим тщательный ЭКГ-контроль (в том числе и после назначения аминостигмина или других

препаратов, используемых для лечения), контроль электролитов плазмы, анализ КОС, при аритмии — мониторингное наблюдение.

При устранении гипертензии АД снижать медленно!

Биохимическая и химико-токсикологическая диагностика ограничивается определением содержания глюкозы в крови (что может быть полезным в целях дифференциальной диагностики «адренергического» и «антихолинергического» синдромов), амфетаминов и эфедрона в моче, поскольку клиническая картина отравления не коррелирует с концентрацией ядов в крови.

Случай отравления эфедроном (собственное наблюдение)

Для иллюстрации приводим отравление эфедроном подростка. Дима Н., 12 лет, поступил в токсикологический центр Института «Скорой помощи» 12.05.89 с диагнозом: острое внутривенное отравление эфедроном средней степени тяжести. Доставлен из дома линейной бригадой; время экспозиции составило 4 часа. На догоспитальном этапе введено 20 мг реланиума, без эффекта. При поступлении выраженное психомоторное возбуждение, делирий, бред, метаморфопсии, тактильные галлюцинации («кругом пауки»). Пульс 120 ударов в мин, ритмичный; АД 190/100 мм рт. ст., громкий первый тон на верхушке сердца и легочном стволе. ЧД = 26, хрипов нет. Кожные покровы бледные, гиперемия лица, следов инъекций нет, перистальтика (+). Диагноз: острое внутривенное отравление эфедроном, выраженный «адренергический синдром», галлюцинаторное возбуждение.

Введен аминостигмин в/в 1,0 мг, почти мгновенная редукция делирия, постепенное сниже-

ние АД и ЧСС. Начата инфузионная терапия, в состав ее введено 20 мг реланиума. Через 3 часа — рецидив делирия, вновь дезориентирован. Аминостигмин повторно (доза насыщения составила 1 мг + поддерживающая доза 2 мг в 800 мл 5% р-ра глюкозы на протяжении 2-х часов). Редукция делирия, бреда, галлюциноза. Через 7 часов введен 1 мг аминостигмина в мышцу. В биосредах эфедрон. На вторые сутки контактен, ориентирован, на вопросы отвечает правильно, по существу; эфедрон ввел впервые с помощью приятеля-наркомана. Замечено, что ответ на любой вопрос начинает с повторения окончания предыдущей фразы, делает это не специально, сам этого не замечает. При осмотре психиатра констатированы эхоталии. Из беседы с родителями — анамнез не отягощен, ребенок рос, развивался нормально. Оставлен под наблюдением, выписан на третьи сутки здоровым. Рекомендовано наблюдение нарколога, психиатра.

7. Злоупотребление кофеином

Кофеин, чай, чифирь, кофе

Общие положения

Кофеин является наиболее часто применяемым веществом умеренно токсического действия, относится к группе метилксантинов. Среди других препаратов группы наибольшее токсикологическое значение имеют теобромин (3,7-

диметилксантин) и теофиллин (1,3-диметилксантин). Все три соединения являются алкалоидами, которые широко представлены во многих пищевых продуктах (см. табл. 72).

Таблица 72

Содержание кофеина в пищевых продуктах и некоторых медикаментах

Название продукта	Содержание кофеина в %
<i>пищевые продукты</i>	
какао-бобы	4—10
кофе	1—3
декофеинизированный	40—100
с кофеином	10—15
кока-кола	13—60
чай	20
молочный шоколад	
<i>медикаменты</i>	
экседрин	65
дристан	16

Эпидемиология кофеинизма

Потребление кофе и других кофеин-содержащих продуктов чрезвычайно распространено в мире. По мнению экспертов Американской ассоциации психиатров, пороговая доза кофеина, способная вызывать нарушения ВНД, составляет 50 мг в сутки, поэтому зависимость от кофеина существует у очень многих людей, даже не подозревающих о ее существовании.

Кофеин входит в состав очень многих препаратов, применяемых дома от «боли» и при «простуде», в основном с НПВС (ибупрофеном, парацетамолом), кодеином. Иногда кофеин применяют в качестве аналептика при отравлениях депримирующими средствами легкой степени.

Подростки нередко употребляют либо кофеин в больших дозах, либо очень крепкий чай. В этом случае на одну заварку используют целый пакет чая, получается так называемый чифирь. Возникает практически острое отравление кофеином, проявляющееся в возникновении психического возбуждения, нередко с нарушением ориентации, затуманиванием сознания.

Частое использование высоких доз кофеина или очень крепкого чая, кофе может вызвать явление кофеинизма, своеобразную зависимость от кофеина, когда он оказывается необходимым для нормального функционирования организма.

Фармакокинетика кофеина

Скорость адсорбции кофеина при приеме внутрь выше по сравнению с внутримышечным введением препарата (Bonati M. et al., 1982). Стах после однократного введения достигается в течение 30—60 мин. Кофеин быстро проникает через гисто-гематические барьеры. Биотрансформация препарата осуществляется в

печени путем деметилирования, при этом образуются три метаболита, представляющие собой фармакологически активные соединения: 1,3-диметилксантин (теобромин), 1,7-диметилксантин (теофиллин) и параксантин, которые выводятся почками. 10% кофеина выводится в неизменном виде. Vd кофеина составляет 0,5 л/кг.

$T_{0.5} = 3,5$ ч, у детей первых месяцев жизни $T_{0.5}$ увеличен вдвое (Rall TW, 1990).

У взрослых людей доза кофеина 50—200 мг вызывает увеличение работоспособности, психического напряжения, 200—500 мг сопровождаются головной болью, тремором, возбуждением; токсической дозой препарата считают 3—

10 г (1 г находится в 8—10 чашках кофе). Корреляция между токсическим действием и концентрацией вещества в плазме крови является относительной. Терапевтические концентрации кофеина в плазме составляют от 8 до 15 мг/л, токсические от 20 до 30 мг/л, летальные превышают 80—100 мг/л.

Механизм токсического действия

По механизму действия кофеин является блокаторм пуринергических (аденозиновых) рецепторов, ингибитором фосфодиэстеразы, участвующей в метаболизме цАМФ. Он увеличивает освобождение норадреналина из пресинаптической мембраны, повышает чувствительность дофаминергических систем к дофамину, вмешивается в кинетику кальция.

В результате применения кофеина возникает стимуляция коры головного мозга, увеличивается работоспособность, память, скорость ориентировочной реакции. Длительная стимуляция ЦНС кофеином приводит к многочисленным нарушениям ВНД и сопровождается развитием изменений в ФУС, которые сводятся к следующему:

Нарушения ВНД

1. Тревожный синдром, клинические признаки которого включают немотивированное беспокойство, тремор, эпизоды психической гиперактивности, парестезии, сухость слизистых и дискинезии мышц глазного яблока, нарушение нормального цикла сна. Больные часто жалуются на звон в ушах, трудности концентрации внимания, частый диурез.

2. Ипохондрический синдром, при котором больные предъявляют жалобы на общую слабость, разбитость, боли различной локализации. Обычно ипохондрические нарушения возникают у кофеиноманов, потребляющих 25—750 мг кофеина в сутки (3—6 чашек кофе).

3. Нарушение сна обнаруживают у лиц с умеренной зависимостью и развитием толерантности к кофеину. Чаще всего этот синдром обнаруживают у лиц, злоупотребляющих приемом кофеинсодержащих препаратов. Инсомния проявляется в нарушении засыпания, увеличении парадоксальной фазы сна, выраженной двигательной активностью во время сна, головной болью утром.

4. Абстинентный синдром проявляется типичными признаками лишения (зевотой, головной болью, тошнотой, рвотой, насморком, возбудимостью, раздражительностью и развитием депрессивных состояний). Зарегистрировано развитие абстинентного синдрома у новорожденного, мать которого злоупотребляла кофе во время беременности (McGovan G. et al., 1988).

5. Депрессивные синдромы развиваются у лиц с выраженной зависимостью к препарату (потребление более 750 мг кофеина и более в сутки).

Нарушение работы ЖКТ

Препарат усиливает выделение секрета тонкого кишечника, который является стимулирующим фактором для работы толстого кишечника и лежит в основе развития диареи (Фелиг Ф. и др., 1985). Кофе и чай, за счет содержания других алкалоидов группы ксантинов, вызывают дисфункцию нижнего сфинктера пищевода с развитием рефлюкс эзофагита.

Нарушение сердечно-сосудистой системы

Все метилксантины являются кардиостимулирующими веществами и вызывают тахикардию, экстрасистолию, а также вазодилатацию. АД увеличивается за счет увеличения МОК, несмотря на некоторое снижение ОПС (у лиц пожилого возраста ОПС увеличивается). Однако в эпидемиологических исследованиях не было установлено прямой зависимости между хроническим потреблением кофеина, развитием инфаркта миокарда и синдромом внезапной смерти (Robertson D. et al., 1984).

Влияние кофеина на обмен веществ

В наибольшей степени длительный прием кофеина влияет на обмен липидов. Увеличивается уровень холестерина плазмы, концентрация обеих фракций липопротеидов (низкой плотности, высокой плотности), что может вносить вклад в развитие атеросклероза и коронарной недостаточности.

Прием кофеина также сопровождается усилением липолиза, гликогенолиза и глюконеогенеза за счет увеличения секреции катехоламинов, в результате чего повышается концентрация глюкозы и липидов в плазме крови, развиваются глюкозурия и кетонурия.

Влияние кофеина на мышцы

Препарат повышает тонус мышц, с этим (помимо центрального действия) связано его применение при утомлении. В основе механизма такого действия лежит влияние кофеина на внутриклеточную секвестрацию кальция эндоплазматическим ретикуломом, в результате чего концентрация внутриклеточного кальция увеличивается. Считают, что «кальциевый механизм»

имеет место в развитии и патологических изменений ВНД при длительном приеме кофеина.

Таким образом, у больных кофеинизмом отмечают: нарушение функции желудочно-кишечного тракта — боли в животе, спазмы, рвота, являющиеся следствием повышенной секреции соляной кислоты, пепсина (Cohen S., 1980) и кишечных «соков», нарушение функции сердечно-сосудистой системы — частота сердечных сокращений может быть увеличена, понижена или быть в нормальных пределах, отмечают

эпизоды пароксизмальной тахикардии, экстрасистолы, определяется повышение артериального давления. У больных кофеинизмом обнаруживают мышечный тремор, фасцикуляции, синдром «беспокойных ног» (McGuigan M., 1979; Lutz E., 1978). В плазме крови обнаруживают гипокалиемию, гипергликемию, временный лейкоцитоз, в моче — кетонурию и глюкозурию.

В таблице 73 представлена сравнительная активность ксантинов по их действию на функциональные системы (ФУС).

Таблица 73

Сравнительная фармакодинамика ксантинов

Показатели	Стимуляция ЦНС	Стимуляция сердца	Вазодилатация	Стимуляция диуреза	Повышение тонуса мышц
Препарат					
кофеин	+++	+	++	+	+++
теобромин	+	++	+++	++	+
теофиллин	++	+++	+++	+++	++

+ умеренный эффект; ++ действие средней силы; +++ выраженный эффект.

Клиника отравления кофеином

При остром отравлении кофеином характерен синдром возбуждения, а хроническая интоксикация сопровождается развитием тревожно-депрессивного, ипохондрического и абстинентного синдромов.

Легкая степень острого отравления характеризуется развитием настороженности, нарастающей тревоги. Больные ориентированы в месте и во времени, умеренно агрессивны; контакт продуктивный. Отмечается увеличение АД (до 130 мм рт. ст.), тахикардия (до 100 сокращений в мин), тоны сердца звучные, ЧД увеличена, умеренный мидриаз, блеск в глазах, говорливость. Кожные покровы теплые, розовой окраски, живот мягкий, безболезненный, перистальтика усилена.

При отравлении средней степени тяжести возбуждение усиливается, больные жалуются на тошноту, «дурноту», боли в животе, понос. Контакт сохранен. Регистрируется тремор, «синдром беспокойных ног», эпизоды психомоторного воз-

буждения. Гипертензия выше 130 мм рт. ст. (АД-сист.), тахикардия (более 120 в мин), экстрасистолы, при аускультации расщепление 2-го тона на верхушке; ЧД увеличена (более 24 в мин). Кожа розовая, теплая, слизистые сухие, мидриаз, живот мягкий, безболезненный, перистальтика усилена. (У лиц пожилого возраста АД может быть увеличено значительно, до 160 мм рт. ст. Такое изменение может быть следствием атеросклеротических изменений сосудов, не реагирующих на вазодилатацию от кофеина и является опасным, т. к. может приводить к декомпенсации сердца и возникновению жизнеопасных аритмий.)

При тяжелых отравлениях развивается синдром оглушения, малый пульс, тахикардия, гипертензия; тахигипопноз; судороги; зрачки расширены, слизистые сухие. Прогностически неблагоприятным признаком является снижение АД и остро развивающаяся брадикардия, свидетельствующие о декомпенсации сердца.

Дифференциальная диагностика

Развитие синдрома тревожного возбуждения отмечают при гипоксии, гипогликемии, тиреотоксикозе, феохромоцитоме, инфекционных заболеваниях, абстинентных синдромах другой этиологии, а также при некоторых психических заболеваниях. Острые отравления другими препаратами также могут вызывать развитие воз-

буждения, гипертензии и тахикардии (см. отравления кокаином, фенциклидином, фенамином, антипсихотическими нейролептиками).

В постановке диагноза большое значение имеет анамнез, диагностика «автономного синдрома», и химико-токсикологическая диагностика.

Лабораторная диагностика и принципы лечения

Лабораторную диагностику и принципы лечения острых отравлений см. в разделе «ксантины».

Лечение хронической интоксикации кофеином представляет собой трудную задачу, в которой прежде всего необходима кооперация

больного (с врачом), при осознании им химической зависимости к этому препарату.

Особенно чувствительны к токсическому действию кофеина подростки, страдающие нервной анорексией, возникшей на почве стремления к похуданию. Такие дети мало едят, но много пьют разных жидкостей, в том числе чай, кофе. Даже у детей без названной патологии прием 3—10 г кофеина за короткий период времени может быть фатальным (Dimaio V., Garriott J., 1974). У детей же и подростков с нервной анорексией опасными могут быть и меньшие дозы.

Кофеиновые психозы описаны еще в 30-х гг. (McMonamy M., Schube P., 1936). Повышенное использование кофеина психическими больными усиливают проявления шизофрении.

Прекращение приема кофеина подростком, привыкшим к нему, вызывает явления лишения, проявляющиеся в появлении головной боли, слабости, нарушении процессов концентрирования, летаргии, зевоты, раздражимости, депрессии, тошноты.

Пример

18-летняя девушка поступила в стационар с явлениями рвоты, умеренных эпигастральных болей, головокружением. Она за 24 часа выпила напитки, содержащие 4,8 г кофеина, а также в качестве мочегонного хлорид аммония.

При поступлении отмечены ее худоба, нормальный синусовый ритм — 60 сокращений в минуту. Психических нарушений не было. На ЭКГ — удлинение интервала QT и T волны, типичные для гипокалиемии. В плазме крови K^+ — 3,5 мэкв/л, Na^+ — 143 мэкв/л, Cl^- — 107 мэкв/л, CO_2 — 18,3 мэкв/л. Концентрация кофеина — 240 мкг/мл (2,4 мг/дл).

Через 12 часов после поступления в больницу у нее временами появлялось летаргическое состояние, беспокойство, затуманенное сознание, мелкоразмашистый тремор всех конечностей.

Кожа сначала — горячая, затем — холодная. Она перестала узнавать врача, стала слезливой, испуганной, эмоционально лабильной. Она скребла лицо, пытаясь снять с него кажущиеся ей волосы. Потеряла ориентировку во времени. В это время в крови было 150 мкг/мл (1,5 мг %) кофеина.

Через 30 часов после госпитализации она оставалась в состоянии периодического затуманивания сознания, испуганной, утомленной, неспособной спать. В крови в это время было 0,2 мг/дл кофеина. Через 48 часов перестала удалять с лица отсутствующие волосы, восстановилось сознание, исчезла дезориентация. Через 5 дней ее перевели в другую больницу для лечения нервной анорексии. (Shaul Th. et al., 1984).

8. Отравления LSD

Общие положения

«... вначале я увидел сиреневатый ободок вокруг предметов, когда я пытался на них сосредоточиться, однако все вокруг мгновенно изменялось. Крыши и фасады домов виднелись как будто в кривом зеркале и были как в сказке о «Гансе и Гретель». Это вызвало у меня неудержимый хохот. По мере развития действия неудержимый хохот сменился благоговейным страхом: я видел на лицах окружающих меня людей прежде неведомые мне физиогномические оттенки. Я улавливал малейшее изменение выражения лица и даже каждая пора на коже становились зрительно видимой и полной смысла. Менялось ощущение расстояний — при взгляде на собственный палец он начинал увеличиваться в размерах. Я подумал, что такой палец мне не нужен — и он исчез ... когда я закрывал глаза, мне явились серые фигуры... звук становился видимым, осязание озвученным... В течение 2-х часов я физически почувствовал на себе тяжесть тысячелетий, одновременно свою жизнь я ощутил вечной, и в то же время себе я казался фантастически старым. Когда я стал наигрывать на гитаре, мне казалось, что звук каждого аккорда длится месяц. Перейдя в другую комнату, я как будто пересек галактику, я смотрел вниз с лестницы и точно видел события, которые происходили в 400 000 милях отсюда... Расплылись границы собственного Я, все стало всеобъемлющим...»

Собственные впечатления Соломона Снайдера, заслуженного профессора психофармакологии Университета Джона Хопкинса, описанные в книге «Drugs and the Brain»

Диэтилаид лизергиновой кислоты — lysergic acid diethylamid, LSD.

LSD — производное алкалоидов спорыньи. Его влияние на психику было обнаружено еще

в 1948 г. сотрудником фирмы Sandos Гоффманом. В мире широко обсуждалась возможность использования LSD в качестве боевого отравляющего вещества.

Необычное изменение психики привлекает внимание людей, особенно подростков, которые из любопытства начали эпизодически, а некоторые и постоянно, применять его. Дельцы наркобизнеса специально изготавливают наркотик для этой цели. В середине 80-х годов в США примерно 7,5% старших школьников эпизодически употребляли LSD.

Вещество продают в виде тонких цилиндрических таблеток, желатиновых квадратиков или «пятен» на фильтровальной бумаге. Нередко в «препаратах» LSD содержатся и другие вещества, например стрихнин, и в то же время LSD добавляют к разным наркотикам, например к табаку, амфетаминам, грибам, героину.

Существует ампулированная форма LSD, которую готовят путем щелочного гидролиза препаратов спорыньи. По сравнению с другими галлюциногенами (см. табл. 74). LSD считается относительно безопасным соединением, однако его применение может сопровождаться асоциальным и суицидальным поведением, большую опасность вызывает применение комбинированных препаратов (например стрихнина + LSD; амфетаминов + LSD).

LSD уже широко употребляется в России, и врач должен быть знаком с картиной интоксикации, ее последствиями и мерами по оказанию помощи отравленным.

Для вызывания изменений в психике LSD используют в дозе 10—15 мкг. У него большая широта действия. Описаны дозы от 200 до 700 мкг на прием. Фатальные дозы неизвестны (Brown R., Braden N., 1987).

Токсикокинетика

При приеме внутрь 2 мкг/кг C_{\max} в плазме крови достигается через 30—60 мин. Пища, находящаяся в желудке, снижает C_{\max} . Токсические концентрации LSD в плазме крови колеблются от

0,001 до 0,004 мг/л. LSD быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, проникает во все органы и ткани, подвергается биотрансформации в печени, превращаясь в 2-окси-LSD. $T_{0,5}$ состав-

Таблица 74

Перечень наиболее часто применяемых галлюциногенов (психотомиметиков)

Препарат	Источник его получения	Основная причина смерти при передозировке
эрго-препараты LSD-25	эрго-алкалоиды (изоэргин, эгновин, лизергол)	умеренное увеличение АД, суицидальное поведение при исходно негативном эмоциональном состоянии
производные индола псилоцибин псилоцин	грибы рода <i>psilocibe</i>	угнетение ЦНС вплоть до комы, гипертермия, рабдомиолиз
фенилэтиламины мескалин пейот метамфетамин и его гомологи	растения (кактусы) химический синтез	угнетение ЦНС, вплоть до комы, угнетение дыхания гипертензия, аритмия, кровоизлияние в мозг гипертермия, рабдомиолиз
арилгексиламины фенциклидин кетамин	химический синтез	гипертензия, угнетение дыхания, судороги
4-ОН-каннабиолы марижуана гашиш	конопля	депрессия дыхания; отек легких при наличии токсических добавок
опиоиды МФТП	мак меперидин	апноэ, экстрапирамидные нарушения (хореоатетоз)
кокаин	растительное сырье, химический синтез	инфаркт миокарда, кровоизлияние в мозг, судороги
средства с «антихолинергическим» компонентом действия трициклические антидепрессанты антигистаминные препараты фенотиазины алкалоиды белладонны	лекарственные препараты	аритмия, фибрилляция желудочков, коллапс, судороги
алкалоиды грибов мускарин иботеновая кислота мусцимол	грибы <i>citocybe</i> , <i>inocybe</i> <i>amanita muscarina</i> , <i>amanita panterina</i>	аспирация вследствие «холиномиметического» синдрома, угнетение ЦНС, дыхания, отсроченный судорожный синдром

ляет 3 ч, объем распределения 0,3 л/кг, связь с белками плазмы равна 90%. Препарат выводится почками, в неизмененном виде, что составляет 1% от введенной дозы LSD.

Прием 10—15 мкг LSD через несколько минут вызывает изменения в настроении, эмоциях, появляется смех, иногда крик. Возникает эйфория или дисфория, изменения в восприятии окружающего; появляются зрительные и тактильные, реже слуховые галлюцинации (Jarvick M., 1966).

Через 30—90 мин. развиваются субъективные эффекты, включая видение запаха, слышание цвета, ощущения дотрагивания до тела, теряется восприятие времени. Нарушается мотивация, внимание, концентрация, но все воспринимается как действительно происходящее. Мысли визуализируются, становятся нелогичными, прыгающими. Эмоциональные реакции бывают положительными и отрицательными, последние могут вызвать панику с непредсказуемым поведением.

Клиническая картина отравления

Отравления LSD легкой и средней степени тяжести являются доброкачественными, однако, наличие примесей в таблетке (чаще всего LSD + амфетамины) влияет на течение отравления, может осложняться выраженным психомоторным возбуждением, агрессивностью, на-

рушением терморегуляции, судорожным синдромом, гипертензионным синдромом, гиперактивностью автономной нервной системы.

У больного возникают вегетативные реакции, связанные с преобладанием активности симпатической нервной системы: расширение

зрачков, повышение температуры тела, пилоэрекция, гипергликемия, учащение сердечных сокращений, тремор; возможно развитие гиперрефлексии конечностей.

Длительность эффекта LSD от обычных доз — 6—12 часов, но иногда он сохраняется до 24 часов.

Нежелательные эффекты LSD могут быть острыми и хроническими. Остро возникают состояния паранойи, паники, стресса, депрессии, спутанного сознания.

Первый прием мог вызвать положительные эмоции, а последующий — плохие ощущения, устрашающие галлюцинации, особенно тогда, когда у принимающего LSD человека присут-

ствует «комплекс вины». Иногда (особенно от больших доз или комбинаций с другими средствами) наблюдаются судороги, острый психоз по типу онейроидного.

При хроническом употреблении LSD у подростка могут развиваться отсроченные по времени психозы, депрессивные реакции, изменение мышления, интеллекта, воли.

Механизм действия LSD связывают с его способностью увеличивать освобождение серотонина в структурах головного мозга и повышать его концентрации в них, а также с периферическим симпатомиметическим действием этого препарата.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика отравлений галлюциногенами сложна и требует участия опытного психиатра. При приеме «чистого» LSD «автономный синдром» не определяется. Характерными элементами бреда является визуализация запахов и цвета, виденье пространства и времени и способность «наблюдать за собой» со стороны (на жаргоне подростков — «смотреть мультики с собственным участием»).

Ретроградная амнезия после приема (или введения) LSD не развивается. Химико-токсикологическое определение яда в биосредах позволяет поставить правильный диагноз. Вместе с тем следует помнить о том, что многие соматические заболевания вызывают нарушение восприятия и мышления и сопровождаются развитием интоксикационного психоза (см. табл. 75).

Таблица 75

Заболевания, при которых встречается галлюцинаторно-бредовой синдром

Инфекции	Менингит, энцефалит, ВИЧ-инфекции, токсоплазмоз, тиф
большие психозы	шизофрения, МДП, эпилепсия
острые отравления и абстинентные синдромы	отравления анальгетиками, алкоголем, антибиотиками, антигипертензивными, антиаритмическими средствами, СО
эндокринные болезни	микседема, тиреотоксикоз, синдром Иценко-Кушинга, феохромоцитомы
метаболические нарушения	нарушения калиевого, натриевого, магниевого гомеостаза, гипо/гипергликемические состояния, нарушение порфиринового обмена
действие факторов окружающей среды	горная болезнь
патология головного мозга	опухоли, травмы

Лечение

Хотя LSD быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, все же, если прошло после его приема 30—120 мин., R. Felter с соавторами (1987) рекомендуют промывать желудок, вводить активированный уголь, солевое слабительное. Больной должен быть помещен в темную комнату с максимальным ограничением всяких раздражителей. Необходимо успокаивающее общение с медицинским персоналом, оно может уменьшить панику, страх не менее эффективно, чем действие седативных препаратов.

Специфических антагонистов к действию LSD нет, основной является терапия бензодиазепинами, однако при тяжелых интоксикационных психозах, сопровождающихся суицидными попытками, приступами паники, выра-

женной гиперпродукцией, назначают антипсихотические нейролептики (галоперидол, стелазин). После назначения галоперидола следует следить за артериальным давлением и дыханием больного.

Другие осложнения лечат следующим образом:

1. Гипертензионный синдром. Предпочтение отдают периферическим вазодилаторам: фентоламину, нитропруссиду натрия, нифедипину. Если природа яда-галлюциногена не известна, препаратом выбора при гипертензии является нитроглицерин и его комбинация с бензодиазепинами. Применяют возрастные дозы, препараты вводят в вену, методом титрования в большом разведении. Бета-адреноблокаторы не назначают даже при наличии аритмии:

Таблица 76

Расчет дозы алкурония хлорида

Масса тела (кг)	Начальная доза (0,25 мг/кг)	Повторная доза (0,03 мг/кг)	Интервалы между дозами
20—30	1—1,5 мл	0,16—0,80 мл	Первая повторная доза через 30—50 мин; впоследствии с интервалами 15—25 мин.
30—40	1,5—2 мл	0,18—0,20 мл	
40—50	2—2,5 мл	0,24—0,30 мл	
50—60	2,5—3 мл	0,30—0,36 мл	
60—70	3—3,5 мл	0,36—0,42 мл	
70—80	3,5—4 мл	0,42—0,48 мл	
80—90	4—4,5 мл	0,48—0,54 мл	
90—100	4,5—5 мл	0,54—0,60 мл	

Таблица 77

Возможные результаты сочетания LSD с препаратами других групп

Препарат	ЧСС	Тонус бронхов	АД	Примечание
атропин	+	±	+	аритмия, усиление психопатической гиперпродукции
адреналин	+++	---	+++	жизнеопасные аритмии, фибрилляция желудочков, гипертензия
амфетамины	+++	±	+++	гипертензия, гипертермия, аритмия
псилоцибин	+	±	±	онейризм, злокачественная гипертермия, рабдомиолиз
мескалин	+	-	+	онейризм, аритмия
героин	±	±	±	течение интоксикации зависит от способа применения комбинации и весового соотношения ингредиентов. Опасность остановки дыхания
анаприлин	---	++	+++	опасность остановки сердца, гипертензии
нифедипин	+	-	---	опасность гипотензии
сермион	+	-	---	опасность гипотензии, тахикардии, развития «эффекта первой дозы»
реланиум	-	±	-	препарат выбора для начальной терапии
аминостигмин	---	+	-	действие не изучено
галоперидол	+	-	---	снижение АД, ЧД, опасность развития экстрапирамидных нарушений

+ увеличение действия - снижение действия ± действие нивелируется или не изучено.

препараты LSD и их комбинации с другими средствами, амфетаминами, кокаином и т. д. являются стимуляторами альфа- и бета-адренергических систем, поэтому изолированная блокада бета-систем, которую вызывают бета-адреноблокаторы, может привести к усугублению гипертензии и развитию ее осложнений (таких как инфаркт миокарда, кровоизлияние в мозг и др.). Блокатор альфа и бета-систем (лабетолол) также не назначают, поскольку в этой ситуации неизвестно преимущественное влияние яда на адренергические системы.

2. Гипертермия. Ее лечение заключается в адекватной регидратации больного, его охлаждении. При неэффективности мероприятий больным назначают конкурентноблокирующие миорелаксанты средней продолжительности действия (алкурония хлорид, 1 мл которого содержит 5 мг вещества) и переводят на ИВЛ. Расчет дозы алкурония представлен в таблице 76.

В таблице 77 представлены возможные результаты сочетания LSD с препаратами других групп.

Особенности токсикогенной и соматогенной фаз отравления, на которые следует обратить внимание

В токсикогенной фазе

LSD является «хронопозитивным» ядом, отравление которым в «чистом виде» практически не сопровождается развитием «автономного» синдрома, течение интоксикационного психоза происходит по типу онейрического расстройства сознания. Следует помнить, что чаще всего подростки применяют комбинации наркогенов, усиливающих галлюцинаторные и токсические эффекты друг друга.

Не следует стоять над больным, громко говорить — это может его испугать и вызвать при-

ступ паники, выраженное психомоторное возбуждение. Также считают, что при поступлении девочек-подростков при осмотре больного обязательно должна присутствовать женщина (врач, медсестра). В токсикогенной фазе внимание обращают на АД, ЧД, температуру тела и возможные неврологические проявления.

В соматогенной фазе и в более поздние периоды времени возможны рецидивы психоза, без применения препаратов LSD провоцируемые стрессовыми ситуациями (Ожильви К., 1987), о чем следует предупреждать родителей подростка.

Фенци
лекарств
ветерина
щее вещ
дят, но т
его в ви
таблеток
ты мари
но подро

При
циклиди
происхо
начало
при при
ленное,
та зави
несколь
циклиди
санкарб
в исход
ции фе
зах, об
может
в клин
тошнот
дорог,

Фен
аминок
взаимо
НМДА
та), су
с этим
ву 3).
рецепт
часть,
антаго
в устр
дина.
В з
дин т

9. Отравления фенциклидином

Фенциклидин, «пыль», «топливо»

Общие положения

Фенциклидин — галлюциноген, в качестве лекарства в медицине не применяется, хотя в ветеринарии его используют как анестезирующее вещество. У нас в стране его не производят, но торговцы наркотиками иногда привозят его в виде порошка, раствора, гранул, капсул, таблеток. Кроме того, его добавляют в препараты марихуаны, в табак. Употребляют его обычно подростки, пользующиеся и другими нарко-

тиками: этанолом, марихуаной, маковой соломкой, нередко в сочетании с ними.

Употребляющие его подростки считают, что он вызывает более сильный эффект, чем LSD или марихуана.

Принимают его внутрь, нюхают, курят, вводят внутривенно. Малой дозой является 1—10 мг фенциклидина, средние дозы составляют 5—20 мг, высокие — до 1 грамма.

Токсикокинетика

При вдыхании дыма, содержащего фенциклидин, или при внутривенном введении происходит быстрое его всасывание и быстрое начало эффекта — через несколько секунд; при приеме внутрь эффект развивается медленнее, минут через 20. Длительность эффекта зависит от дозы, он может продолжаться несколько дней. Одним из метаболитов фенциклидина является 1-пиперидин-циклогексанкарбонитрил (который может находиться и в исходном препарате). При биотрансформации фенциклидина, принятого в больших дозах, образуется синильная кислота, которая может привести соответствующие изменения в клиническую картину интоксикации (в виде тошноты, рвоты, болей в животе, диареи, судорог, комы). Продуктом окончательной де-

градации фенциклидина является пиперидин, обладающий запахом рыбы.

Существует более 10 структурных гомологов фенциклидина, которые получают в процессе синтеза (одним из них является кетамин)

Показатели фармакокинетики: $pK = 8,5$ (снижение pH мочи в кислую сторону существенно увеличивает клиренс препарата); $V_d = 6$ л/кг; $T_{0,5}$ более 24 ч; Ae_{24} с мочой 9%, в неизмененном виде. Смертельные концентрации в плазме крови колеблются от 0,3 до 12 мкг/л, концентрации, вызывающие острый интоксикационный психоз, составляют в среднем 0,6 мкг/л.

Фенциклидин легко проникает через плаценту, и у плода период его полувыведения больше, чем в организме матери. Препарат совершает entero-гепатический цикл (Felter R. et al., 1987).

Механизм токсического действия

Фенциклидин — антагонист возбуждающих аминокислот (глутаминовой, аспарагиновой) — взаимодействует с одним из компонентов НМДА рецептора (N — метил, Д — аспаргата), существующего в ЦНС для взаимодействия с этими аминокислотами (см. раздел А, главу 3). Он блокирует собственную часть НМДА рецептора, не затрагивая его глицинергическую часть, в связи с чем препарат глицин (агонист-антагонист) может играть определенную роль в устранении токсического действия фенциклидина.

В зависимости от вводимой дозы фенциклидин также оказывает антихолинергическое и

дофаминергическое действие, проявляет альфа-адренергический эффект и угнетает активность холинэстеразы.

Совокупность представленных механизмов вызывает развитие соответствующей клинической симптоматики от эйфории и дезориентации до кататонического ступора. Среди осложнений интоксикации выделяют неврологические (нистагм, хореоатетоз, тонико-клонические судороги, кому), со стороны сердечно-сосудистой системы гипертензию (за счет генерализованного вазоспазма, коллапс), а также гипертермию, рабдомиолиз и острую почечную недостаточность. Однако следует отметить, что летальность при

отравлении фенциклидином в наибольшей степени обусловлена травматизмом вследствие

психических нарушений. Препарат притупляет боль!

Клиническая картина

В зависимости от дозы и скорости наступления эффекта фенциклидин может вызвать стимуляцию, депрессию или галлюцинаторные эффекты (Brown R., Braden N., 1987). При приеме малых доз или при медленном всасывании (после приема внутрь) он может вызвать состояние оцепенения, у больного появляется отсутствующий взгляд, нистагм, гиперактузия. Прием больших доз или после быстрого всасывания (инъекция, вдыхание, нюхание) у подростка могут возникнуть судороги, повышение артериального давления, гиперрефлексия, повышение температуры тела (Ungerleider J., De Angelis G., 1981).

В зависимости от дозы фенциклидин может вызвать эйфорию, дисфорию, эксцентричное поведение и мышление, паранойю, нарушение восприятия окружающего, зрительные и слуховые галлюцинации, психозы, агрессию по отношению к другим. В состоянии буйства подросток может нанести травмы и себе (отравленный не чувствует боли).

Нарушение восприятия окружающего, галлюцинации, буйство могут привести к тяжелым последствиям. Так, по данным R. Schwartz (1987), обследовавшего 89 подростков, принимавших фенциклидин, отмечено следующее: в 62% — состояние паранойи, в 42% — бред, в 20% случаев подростки вступали в драку даже с хорошим другом, у 20% возникли тяжелые несчастные случаи — на транспорте, на дороге и пр., 17% этих подростков нападали на окружающих их людей и предметы, избивали прохожих, 17% — вступали в случайную интимную связь, 10% — совершали акты вандализма, 8% — намеренно отравляли любимую кошку

или собаку и пр. От однократного приема такое состояние может продолжаться 3—4 часа. Иными словами, под влиянием фенциклидинового эффекта подростки социально опасны.

После приема больших доз буйство может перейти в депрессию, судороги, иногда возникает опистотонус, повышается внутричерепное давление, развивается кома с нарушением дыхания, миозом, гиперрефлексией, ригидностью мышц (Welch V., Correa G., 1980) с последующим развитием рабдомиолиза. Отмечены и случаи смерти.

Наиболее частыми неврологическими проявлениями отравления фенциклидином являются: горизонтальный и вертикальный нистагм, атаксия, дизартрия, мышечная ригидность, судороги типа миоклонусов и *petit mal*. К вегетативным проявлениям фенциклидинового отравления относятся: повышение диастолического и систолического артериального давления, учащение сердечных сокращений, покраснение лица, потливость, заворот кишок, повышение или понижение температуры тела. У коматозных больных глаза открыты с сохранением вертикального и горизонтального нистагма.

Таким образом, специфическими признаками отравления фенциклидином являются: нистагм, миоз у детей, хореоатетоз, судороги на фоне «адренергического» синдрома.

Особенностью действия фенциклидина являются затяжные психозы, напоминающие дебют шизофрении, которые могут длиться в течение 3 и более недель, а также амнезия после введения яда. В таблице 78 представлены степени тяжести отравления фенциклидином и их осложнения.

Лечение

При тяжелом отравлении прежде всего следует стабилизировать состояние больного. Если известен состав принятого яда, и больной поступает (или обнаружен) в коме, следует учесть технические сложности и при интубации трахеи: у таких больных имеется существенное угнетение холинэстеразы, в связи с чем может возникать ларингоспазм, а также длительное апноэ после введения миорелаксантов!

Коматозным больным назначают налоксон (0,8—2 мг, внутривенно), при судорогах — диа-

зепам (по 5—10 мг, внутривенно, не более 30 мг). Затем промыть желудок, ввести активированный уголь, солевое слабительное*. Принимая во внимание участие фенциклидина в энтеро-гепатической циркуляции, активированный уголь вводят несколько раз.

Больной должен находиться в темной комнате, с максимальным ограничением всяких шумов. Ему необходима психологическая спокойная поддержка медицинского персонала. С больным нельзя оставаться «один на один»,

* Если яд введен посредством курения, то желудок не промывают, слабительное не назначают. Следует помнить, что промывание желудка, особенно проводимое после назначения налоксона, может вызвать резкое возбуждение больного.

Таблица 78

Степени тяжести отравления фенциклидином и возможные осложнения, возникающие при них

Степень тяжести	Возможное осложнение
1. Сонливость, беззаботность, повышение настроения, умеренное нарушение восприятия	Колебания настроения от эйфории до гневливости, «антихолинергический» синдром
2. Эффект, напоминающий опьянение, развитие дереализации и деперсонализации, снижение болевой чувствительности, нарушения восприятия	Атаксия, развитие синдрома оглушения, дезориентация в месте, времени, пространстве, амнезия, эпизоды панического поведения, «адренергический» синдром
3. То же + выраженный галлюциноз (зрительный, вербальный)	Развитие кататонии, кататонического возбуждения, длительного онейризма (видение загробного мира), крайне агрессивного поведения, приступов паники, развитие гипертонического криза, гипертермии

с ним также не следует разговаривать, чтобы не спровоцировать агрессию.

Для успокоения возбужденного больного вводят диазепам, он же устраняет и судороги. Если судороги все же не проходят, внутривенно вводят натриевую соль дифенина. При тяжелых нарушениях поведения вводят галоперидол.

Как можно скорее надо организовать форсирование диуреза с вливанием физиологического раствора и фуросемида. Подкисление мочи, введением аскорбиновой кислоты или хлорида аммония, ускоряет выведение фенциклидина почками (Feltzer R. et al., 1987), но есть сообщения о том, что подкисление мочи может способствовать рабдомиолизу (Hall A. et al., 1985).

Больным без угнетения сознания мы рекомендуем проводить закаливание мочи аскорбиновой кислотой из расчета 2 грамма на первые 400,0 мл изотонического раствора натрия хло-

рида и повторять процедуру каждые 6 часов, измеряя pH мочи. Как только pH достигнет 5—4 ед — следует вводить лазикс (взрослым 20—40 мг, внутривенно, детям — в соответствующей возрасту дозе).

Если у больного существенно повысилось артериальное давление, то ему показана инфузия вазодилататоров: нитропруссид натрия или нифедипина; α -адреноблокаторы (фентоламин, дроперидол и др.) вводят методом титрования, в большом разведении, т. к. они являются прямыми конкурентными антагонистами фенциклидина (по отношению к генерализованному вазоспазму им вызываемому), возникает опасность развития коллапса.

Оказывая помощь больному, следует обратить внимание на возможные травмы, которые он мог нанести себе сам или которые могли возникнуть от несчастных случаев из-за его ненормального поведения.

Особенности токсикогенной и соматогенной фаз, на которые следует обратить внимание

Фенциклидин — хронопозитивный яд, вызывающий развитие «адренергического» синдрома на фоне миоза, гипергидроза, действие которого сопровождается грубыми психическими, циркуляторными и метаболическими расстройствами.

В токсикогенной фазе: контроль функции внешнего дыхания у коматозных больных (продолжительное апноэ!), гипертензии (в том числе внутричерепной), судорог, проведение седации, контроль поведения больного. При осмотре обратить внимание на следы травм, ожогов и пр.

(комбинация психоза, аутоагрессии и анальгезии может приводить к тяжелым травматическим повреждениям!), частое измерение температуры тела, контроль диуреза (оттока мочи, pH мочи, миоглубинурии), свертывающей системы крови при нарастании температуры тела и ригидности мышц. У коматозных больных контроль холинергических реакций (бронхоспазма).

В соматогенной фазе: рецидивы психотических реакций, консультация психиатра, перевод в психиатрическую больницу.

10. Злоупотребление кетамином (калипсолом)

Кетамин — диссоциативное средство для общей анестезии. Фармакологически он похож на фенциклидин. Подростки растворяют содержимое ампул и пьют.

В субнаркотической дозе он вызывает психоактивный эффект: галлюцинации, живые сновидения, делирий, ненормальное поведение. При передозировке могут быть судороги, увеличение артериального давления, частоты сердечных сокращений. От больших доз может быть остановка дыхания и сердца. Терапевтические концентрации кетамина в плазме крови составляют от 0,5 до 6,5 мг/л, токсические превышают 7 мг/л.

Лечение заключается в срочном опорожнении желудочно-кишечного тракта, энтеросорбции, поддерживающей терапии, направленной на снижение сердечно-сосудистых, неврологических и центральных явлений. Для подавления психоактивных явлений применяют бензодиазепины или галоперидол.

11. Отравления марихуаной

Марихуана, гашиш, анаша, ганжа, банг, план, «травка»

Общие положения

Впервые о марихуане упоминается в китайской народной медицине, в книге «Травник» во II веке до н. э. Марихуану употребляли древние ассирийцы, персы, греки, римляне и индейцы племени майя в качестве лечебного средства (от бессонницы, для разрешения мышечных спазмов), в религиозных обрядах. До сих пор марихуана используется в восточной медицине и входит в состав различных сборов и мазей. С 1973 г. стала официально применяться в медицинских целях в некоторых штатах США в виде препарата дронабиола (маринола) и набинола (цезамета) у онкологических больных (для ослабления тошноты и увеличения аппетита) и у больных СПИДом в качестве средства, оказывающего при местном применении антимикробное действие. Тем не менее марихуану относят к группе наркотенов, которые имеют злободневное социальное значение, и ее применение занимает третье место в ряду наркотенов после табака и алкоголя.

Признаки хронической интоксикации марихуаной, которые необходимо знать врачам и родителям:

- красные глаза
- чувство усталости и разбитости
- повышенный аппетит
- повышенный интерес к лекарствам (частые разговоры о лекарствах)
- хронический кашель
- сонливость
- частые простудные заболевания
- нарушение менструального цикла
- нарушения памяти
- трудность подбора слов при объяснении
- необъяснимые исчезновения из дома
- проблемы отношений в школе (драки)

- изменения настроения от пассивности до агрессивности
- элементы паранойи (подозрительность или открытость)
- снижение успеваемости в школе.

Марихуану, гашиш и некоторые другие препараты получают из конопли (*Cannabis Sativa*), но разными способами и из разных частей этого растения. У конопли есть своеобразные железы, которые продуцируют смолоподобный секрет, содержащий около 60 веществ, называемых каннабиноидами. Из них Δ 9-тетрагидроканнабинол (Δ 9-ТГК) обладает наибольшим влиянием на психику человека.

Подпольно изготавливаемые препараты конопли содержат разные количества Δ 9-ТГК, а потому оказывают неодинаковой интенсивности воздействие на ЦНС. Но обычно марихуана по наркотическому действию в 2 раза сильнее гашиша.

Используют эти препараты либо путем вдыхания дыма сигарет, либо путем приема через рот. В среднем в одной сигарете содержится 500—750 мг марихуаны. В отличие от курения табака, курение марихуаны осуществляется глубоким вдыханием дыма и возможно более длительным удерживанием его в легких (20—30 сек.) для лучшего экстрагирования Δ 9-ТГК. При таком способе употребления примерно 50% Δ 9-ТГК, содержащегося в препарате, попадает в кровоток и практически не выдыхается (Schwartz R., 1987). Дым имеет резкий запах. При употреблении внутрь доза марихуаны или гашиша в 3 раза больше.

Прием одной и той же дозы марихуаны вызывает разный эффект от минимального воздействия, сопровождающегося головокружением, до изменения мышления, настроения и физической активности.

Фармакокинетика марихуаны

Минимально активная доза чистого Δ 9-ТГК — 5 мг. Из них во время курения из-за высокой температуры 50% вещества разлагается. Токсическая доза Δ 9-ТГК для взрослого человека (70 кг) — 0,035 мг/кг. Две сигареты

в день составляют общую суточную дозу Δ 9-ТГК — 40 мг. При вдыхании дыма эффект развивается в течение нескольких минут, при приеме же препарата конопли внутрь — через 30—120 мин. В этом случае пик эффекта

возникает лишь через 2—3 часа. Субъективный эффект при курении марихуаны сохраняется 2—3 часа, при приеме ее препаратов внутрь — 3—6 часов.

Δ 9-ТГК подвергается метаболизму в печени, превращаясь в карбоксильный метаболит, не влияющий на психику. Этот метаболит участвует в энтеро-гепатической циркуляции и выводится с фекалиями (65%) и с мочой (35%). При первом прохождении через печень Δ 9-ТГК

не подвергается существенному инактивированию, а из крови поступает в жировую ткань (так как он хорошо растворим в липидах), в ней он накапливается, а затем постепенно вновь поступает в кровь. Период полувыведения Δ 9-ТГК около 3 дней (Schwartz R., 1987). В моче метаболит Δ 9-ТГК после выкуривания одной сигареты обнаруживают в течение 2—3 дней, а у постоянных курильщиков в период абстиненции — в течение 4 и более недель.

Патогенез и клиника интоксикации

Δ 9-ТГК вызывает состояние, напоминающее опьянение. Сначала возникает некоторое двигательное и речевое возбуждение, могут появиться яркие красочные галлюцинации, ощущение беззаботности, приятной расслабленности. Затем развивается дремотное состояние, переход в сон с яркими сновидениями (Веденеева З., 1958). Характер действия марихуаны, гашиша и прочих препаратов конопли зависит от индивидуальных особенностей человека, принятой дозы и содержания в ней активного вещества (Δ 9-ТГК).

В отличие от эффектов этанола, начальный эффект марихуаны может быть преодолен волей человека. Он может казаться нормальным, речь и ее содержание тоже могут быть нормальными.

Через несколько часов, когда субъективные эффекты марихуаны пройдут, возникает общая физическая и умственная апатия, раздражение легко переходит в гнев, у больного возникает слабость, иногда сон. Во время фазы угнетения возникает сильное чувство голода. «Похмелья» не наблюдают (Schwartz R., 1987).

Иногда в препараты марихуаны добавляют фенциклидин, опий, кокаин. При использовании таких комбинированных препаратов у подростков возникает тяжелое психическое расстройство, проявляющееся в нарушении сознания, дезориентации, сильном страхе, глубокой депрессии, острой паранойе, остром психозе, панике.

Употребление марихуаны, гашиша и других препаратов конопли обычно сопровождается приятными ощущениями, но могут возникать и нежелательные реакции в виде острого психоза и паники. Во время такого интоксикационного психоза больной оказывается в состоянии возбуждения, затуманенного сознания, дезориентации, иллюзий, деперсонализации, зрительных галлюцинаций, делирия. Острая паническая реакция может сочетаться с болями в животе, головной болью, страхом, депрессией, беспокойством, неконтролируемой агрессией. Панические и психотические реакции чаще возникают у начинающих курильщиков марихуаны.

Курение марихуаны нарушает координацию, ощущение времени, пространства, дистанции до предмета, его цвета, у него могут быть кратковременные потери памяти, нарушения бдительности. Перечисленные изменения в поведении и ощущениях могут длиться 12—24 часа после эйфории (Schwartz R., 1987). Если водитель транспорта находится под влиянием марихуаны, он легко может попасть в аварию.

У лиц, длительно употребляющих марихуану путем курения, обнаруживают сухие, нередко запекшиеся слизистые оболочки рта и глотки, сердцебиение; из-за расширения сосудов конъюнктивы — красные глаза; может быть нарушение памяти, ухудшение успеваемости в школе и других учебных заведениях. Во рту, глотке ощущается жжение, больной жалуется на сухой кашель. У частых курильщиков гашиша отмечают набухший воспаленный язычок.

Вдыхание горячего дыма вызывает заложенность носа, бронхиты, обострение бронхиальной астмы. В альвеолах и интерстициальной ткани легких обнаруживают диффузную инфильтрацию мононуклеарными лейкоцитами. В дыме марихуаны и гашиша содержится значительно больше канцерогенов, чем в дыме табака (Schwartz R., 1987). Необходимо помнить, что сигареты, содержащие марихуану («косяк»), часто могут содержать весьма токсичные добавки, при ингаляционном введении которых может возникать бронхоспазм и даже токсический отек легких.

У подростков, хронически употребляющих марихуану, гашиш и прочие препараты конопли, обнаруживают нарушения иммунной системы, клеточных хромосом, метаболизма клеток, задержку развития репродуктивной функции, а у беременных — нарушения развития плода (Copeland K. et al., 1980). При длительном употреблении этих препаратов отмечены изменения в структуре мозга. J. McGahan с соавторами (1984) в опытах на обезьянах-резус показали, что Δ 9-ТГК, назначаемый в дозе 2,4 мг/(кг·сут) в течение 10 мес. — 5 лет, вызывает атрофию

Таблица 79

**Элементы дифференциальной диагностики отравлений марихуаной
с другими состояниями и отравлениями**

Состояние, признак	Препарат			хронические психические заболевания
	марихуана	этанол	фенциклидин, амфетамины, кокаин	
поведение	снижение агрессии	усиление агрессии	ажитация	различное
аппетит	увеличение	снижение	нет наблюдений	абулия (булемия)
атаксия	+	+	±	—
нистагм	редко	часто	вертикальный нистагм	нет
зрачок	±	миоз	мидриаз	норма
гипергидроз	нет	да	да	нет
нарушения ЭКГ	нет	есть	есть	нет
жизненная емкость легких	увеличена	снижена	не изменена	не изменена

мозга. От этой дозы в плазме крови обезьян возникает концентрации $\Delta 9$ -ТГК 50—250 нг/мл, сохраняющаяся 3 часа, т. е. концентрация, наблюдаемая у людей после выкуривания одной сигареты марихуаны. По данным других авторов, похожую атрофию мозга наблюдают при длительном употреблении ЛСД, амфетамина (фенамина), этанола и барбитуратов.

R. Schwartz (1987) психическое состояние подростков, постоянно курящих марихуану, рассматривает как амотивационный синдром, для которого характерны следующие отклонения от нормы:

- потеря интереса, общая апатия, пассивность;
- потеря желания работать, снижение ее продуктивности, отсутствие реакции на плохо выполненную работу;
- снижение энергии, легкая утомляемость;
- унылость, угрюмость;
- неряшливый облик.

Мысли подростка сосредоточены на доставании марихуаны и подобных ей веществ.

Эти подростки ведут асоциальный образ жизни. Убегают из дома, не посещают школу, попадают в транспортные происшествия, в милицию, начинают принимать другие запрещенные веще-

ства. У курильщиков марихуаны и гашиша могут быть абстинентные синдромы и психозы, возникающие на 10—14 день после отмены. В это время у подростка может быть состояние депрессии, страха, эпизоды делирия, идеи отношений, падение потенции.

Нарушения психики у постоянных курильщиков гашиша могут быть в виде маниакальных, депрессивных форм, психомоторного возбуждения, а также в виде сумеречного состояния, сочетания псевдопаралитических симптомов (анизокория, дизартрия, атаксия, изменения рефлексов и болевой чувствительности), шизофреноподобных состояний и пр.

Дифференциальный диагноз проводят с интоксикацией этанолом, другими галлюциногенами (фенциклидином, амфетаминами, антихолинергическими средствами и кокаином), психическими заболеваниями (шизофренией, депрессией при МДП). В табл. 79 представлены сведения о дифференциальной диагностике отравлений марихуаной с интоксикациями наркотиками других групп.

Хроническое отравление гашишем ведет к кахексии, нарушениям функции сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, печени (Детенгоф Ф., 1958).

Лечение острой передозировки марихуаны

Если препарат принят через рот, необходимо назначить активированный уголь, солевое слабительное. При возникновении психотических реакций поместить больного в темную комнату с максимальным ограничением различных раздражителей. Тахикардия и изменения арте-

риального давления редко требуют лекарственного воздействия. Для успокоения больного назначают седуксен (Felter R. et al., 1987).

Лечение хронических курильщиков марихуаны и гашиша необходимо проводить в дневном стационаре.

Особенности течения токсикогенной и соматогенной фаз отравления

Марихуана представляет собой умеренно токсичное соединение, применение которого сопровождается развитием «неправильного пове-

дения», однако существуют особенности, на которые следует обратить внимание:

В токсикогенной фазе:

- при внешнем осмотре больного следует оценить степень психомоторного беспокойства с целью исключения приема других, более токсичных, наркотиков (кокаина, героина), антихолинергических препаратов, антидепрессантов, особенно у лиц с длительным приемом марихуаны в анамнезе;
- при функциональном исследовании всем больным необходим ЭКГ контроль;

- при лабораторном исследовании проводить качественный или полуколичественный анализ на тетрагидроканнабинол с помощью тонкослойной хроматографии;

В соматогенной фазе следует решить вопрос о правильном переводе ребенка домой с родителями или в специализированный стационар для лечения.

12. Отравления мескалином

«... Через полчаса после того, как я проглотил капсулу с этим веществом, я увидел золотые огоньки, кружащиеся в медленном танце. Затем появились роскошные поверхности красного цвета, набухающие и расширяющиеся от пульсирующих в них энергетических узлов, которые вибрировали, постоянно изменяя свой цвет...»

Альдус Хаксли,
в эссе «Doors of Perception», 1954

Мескалин — алкалоид, содержащийся в кактусе *Lophophora Williamsi*, произрастающем в Северной Америке. Получен и синтетически. Мескалин — триметоксифенилэтиламин, похож по структуре на фенамин.

Индейцы Северной Америки давно применяют верхушки названного кактуса, высушенные на солнце (пейоты, месколы) во время религиозных обрядов.

Мескалин в 4000 раз слабее LSD, но в эквивалентных дозах их эффекты примерно одинаковы.

Мескалин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, распространяется во всем организме, инактивируясь в печени; в неизменном виде с мочой выводится 10—40% введенной дозы.

Прием 5—10 мг/кг внутрь через 30—45 минут вызывает сначала неприятные ощущения: озноб, тошноту, головную боль, прилив крови к голове, болезненные парестезии. Это состояние быстро сменяется легким возбуждением, суеживостью, болтливостью. Затем появляются яркие иллюзии

и галлюцинации, нередко в виде окрашенных картин, ландшафтов, зданий, сказочных существ и пр., быстро сменяющихся. Одновременно возникают изменения тактильных ощущений, меняется восприятие схемы тела, теряется ощущение пространства и времени. Все это происходит при сохранении контакта с больным (Зиновьев П., 1960). Мескалин, как и LSD, вызывает периферические симпатомиметические эффекты: учащение сокращений сердца, пилоэрекцию, мидриаз и пр. В течение 5—6 часов после приема названное состояние усиливается, затем становится менее выраженным, но может продолжаться до 14 часов.

Прием очень больших доз (более 20 мг/кг) может вызвать смерть от угнетения ЦНС и дыхания, однако в подавляющем большинстве случаев основной причиной смерти является травматизм вследствие неадекватного поведения отравленного.

Осложнения от приема мескалина и лечение отравлений им — такие же, как и при отравлении LSD (Felter R. et al., 1987).

13. Отравления псилоцибином (псилоцибин, псилоцин, теонакатл)

Псилоцибин — производное индола. Вначале он был выделен из грибов *Psilocybe*, растущих в Мексике, и *Stropharia*, растущих в Мексике, Камбодже, Таиланде. В этих же грибах содержится псилоцин — дефосфорилированный аналог псилоцибина. Сравнительно недавно он обнаружен в тонких коричневых поганках *psilocybe semilanceata*, растущих у нас в России. В работе Р.В. Бабаханяна и Т.А. Костырко (1997) показано, что содержание псилоцибина в грибах этого вида составляет 1,3% от их сухой массы. Получен он и синтетически.

Жители Мексики называют грибы, содержащие псилоцибин, «божественными грибами», применяя их во время религиозных обрядов.

Псилоцибин быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, проникает во все ткани, в том числе и в мозг.

В зависимости от дозы и индивидуальных особенностей человека эффект псилоцибина возникает через несколько минут — 1 час.

В дозе 6—12 мг (около 5—10 поганок) псилоцибин вызывает эйфорию, чувство расслабления, приятное утомление, появляются зрительные галлюцинации, обычно цветные, калейдоскопические, нарушается чувство времени и пространства, меняется цветовая и эмоциональная окраска восприятия внешнего мира. Нарушение сознания по глубине не происходит.

Употребляют не только чистый псилоцибин, но и высушенные грибы. 0,7—0,8 г высушенного гриба *Psilocybe Mexicana* вызывает небольшой эффект, от дозы же 2,4 г развивается сильный галлюциногенный эффект.

Интенсивность и длительность действия псилоцибина — индивидуальные. От больших доз он может продолжаться до 6 часов, затем проходит бесследно. В момент действия препарата

у больного могут быть расширены зрачки, замедлены сокращения сердца, немного нарушены координация движения и равновесие (Машковский М., 1962).

Отравленные или окружающие их лица обращаются за медицинской помощью только в случае возникновения осложнений от введения псилоцибина, таких как судороги, нарушение дыхания, кома. При жевании и проглатывании сухих грибов первоначально определяются мидриаз, двоение в глазах и признаки адренергического синдрома (тахикардия, гипертензия, гиперрефлексия, увелечения температуры тела). Тошнота и рвота (более характерные для начальных фаз действия мескалина) — не часты, но могут возникать при введении растворов псилоцибина в вену (при этом также наблюдаются метаморфопсии и метгемоглобинемия). У подростков и детей псилоцибин может вызвать резкое повышение температуры тела. Описан смертельный исход интоксикации, связанный с гипертермией (Felter R. et al., 1987).

Вопреки расхожему мнению о безвредности псилоцибина в среде лиц, его потребляющих, доказано, что это соединение вызывает серьезные изменения в органах и тканях даже при кратковременном применении. Так, трехдневная затравка крыс псилоцибином (в дозе 1500 мг/кг (2ЕД₅₀)) помимо спонтанной агрессивной реакции, сохранявшейся на протяжении трех часов после введения вещества, вызывала угнетение ферментов окислительного фосфорилирования, нарушение баланса популяции Т-клеток (в виде увеличения Т-супрессоров) и снижение пролиферативной активности В-лимфоцитов (Бабаханян Р.В. с соавт., 1997).

Лечение такое же, как и при отравлении ЛСД и мескалином.

14. Отравления дурманом

Все части дурмана, но особенно его семена, содержат высокие концентрации атропина и скополамина.

Прием внутрь или курение сигарет с семенами дурмана вызывают галлюцинации, иногда буйное поведение, спутанность сознания, дезориентацию.

Малые дозы вызывают возбуждение, большие дозы — сопор, кому. Из-за холинолитического действия названных алкалоидов возникают нарушения зрения, сухость слизистой оболочки рта, расширение зрачков, повышение температуры тела, аритмия сердечной деятельности, иногда судороги (см. главу «Отравления веществами М-холиноблокирующего действия»).

При лечении умеренно тяжелого отравления производят поддерживающую терапию. Если яд принят внутрь, промывают желудок, вводят активированный уголь, солевое слабительное. Поскольку атропин тормозит перистальтику желудка и кишечника, то названные процедуры можно производить до 24 ч после приема яда.

Если у больного возникли тяжелые галлюцинации и аритмия сердечных сокращений, ему назначают галантамин или аминостигмин. Последний назначают больным, находящимся в коматозном состоянии. У больных обычно затруднено мочеиспускание (из-за слабости мышц мочевого пузыря), поэтому надо катетеризировать мочевой пузырь. При гипертермии производят влажные обертывания (Felter R. et al., 1987).

15. Злоупотребление декстрометорфаном

Общие положения

Декстрометорфан — противокашлевой препарат, обладающий слабыми морфиноподобными свойствами. Он содержится во многих комбинированных препаратах, поступающих к нам из зарубежных стран (робитуссин, пертуссин, корицидин, триаминид и пр., всего около 50 наименований). Он вызывает центральный противокашлевой эффект по типу кодеина, но слабее.

Препараты декстрометорфана выпускают обычно в виде растворов, содержащих одновременно отхаркивающие и/или противовоспалительные, противогистаминные средства. Терапевтическая доза официального препарата для детей обычно 1 чайная ложка на прием, назначаемая каждые 4 часа.

Клиническая картина интоксикации

Прием растворов декстрометорфана в повышенных количествах — 120—600 мл в день вызывает состояние опьянения, галлюцинаций, нарушения речи, слабость, атаксию, гиперреактивность, необычное поведение. Еще большие количества могут вызвать существенное угнетение ЦНС, но без угрозы для жизни.

Опасность представляют комбинированные препараты, содержащие помимо декстрометорфана другие лекарственные средства: этанол,

ацетаминофен, антигистаминные препараты. Они являются синергистами декстрометорфана и даже более токсичны, чем он.

При передозировке важно уточнить, в сочетании с чем был принят декстрометорфан.

Лечение в основном проводят средствами поддерживающей терапии. В тяжелых случаях можно применить налоксон (см. главу «Отравления наркотическими анальгетиками»).

16. Отравления никотином

Табачные изделия для курения, настои из них, инсектицид — никотин сульфат

Общие положения

Отравления детей возможны при первых попытках закурить (как правило, легкие), с суицидными целями, при знахарском лечении (летальная доза для некурящего взрослого настоем из 2—5 сигарет) и при случайном выпивании настоев табака, приготовленных для уничтожения насекомых. Имеются специальные препараты и табака, и никотина, используемые в качестве ядохимикатов. Летальная доза чистого никотина для взрослых 1 мг/кг.

Токсикокинетика

Никотин всасывается всеми слизистыми оболочками и проникает через неповрежденную кожу. При этом опасность представляет несколько капель чистого никотина. Никотин биотрансформируется в печени главным образом за счет окисления. Инактивация происходит относительно быстро. Никотин и продукты его метаболизма выводятся с мочой. Токсическая концентрация никотина в плазме крови превышает 0,2 мг/л.

Механизм действия

Никотин является конкурентным лигандом Н-холинорецепторов, расположенных преимущественно на постсинаптической мембране клеток вегетативных ганглиев, мозгового вещества надпочечников, каротидных тел, нейронов головного (преимущественно в коре больших полушарий, гипоталамусе, таламусе, гиппокампе и полосатом теле) и спинного (клетки Реншоу) мозга, в концевых пластинках скелетной мус-

кулатуры. На пресинаптической мембране Н-холинорецепторы выполняют роль модуляторов, большей частью облегчающих освобождение основного медиатора. Такие модуляторы имеются в нервно-мышечном синапсе, дофаминергических нервных окончаниях головного мозга. Вместе с тем на глутаматергических терминалях никотин выполняет тормозную функцию.

Патогенез отравления

Наибольшую чувствительность к никотину имеют симпатические ганглии и мозговое вещество надпочечников. По этой причине отравление начинается со спазма сосудов и тахикардии. В дальнейшем проявляются центральные симптомы обычно в виде возбуждения и при крайне тяжелых отравлениях — судорог. Даже в случаях отравления средней тяжести через некоторое время возбуждение ганглиев сменяется их параличом и спазм сосудов — расширением, что является причиной тяжелого коллапса. Точно так же две фазы действия никотина отмечаются и в мозгу — судороги сме-

няются комой с финальным параличом дыхательного центра; скелетные мышцы менее чувствительны к никотину и непосредственно в процесс интоксикации не вовлекаются. Однако моносинаптическая рефлекторная дуга включает вставочный тормозной нейрон, аксон которого заканчивается на Н-холинорецепторе двигательных клеток. Воздействие на эти нейроны является причиной раннего нарушения спинномозговых рефлексов. Кроме того, никотин обладает местнораздражающим действием, которое при отравлении является причиной возникновения рвоты (снижающей тяжесть интоксикации).

Клиническая картина отравления

После выкуривания ребенком первой сигареты у него возникает легкое отравление, кото-

рое проявляется резкой бледностью, холодным потом, выраженным сердцебиением, болями в

животе, тошнотой, рвотой и поносом. Отравление заканчивается благоприятно, но остается длительная головная боль. При приеме через рот настоев табака и сельскохозяйственных ядов отравление может быть всех степеней тяжести. Отмечают боль во рту, в области желудка, саливацию и рвоту. Позднее присоединяется понос. Кожа бледная, покрытая «холодным» потом. Появляется чувство страха. Возникающий в начале отравления мидриаз переходит в миоз и наоборот. Нарушается зрение.

Токсическое действие на нервную систему проявляется в диспное, очень сильной головной боли, головокружении, резком возбуждении, сопровождаемом парестезиями, тремором, мышечной слабостью, атаксией. Могут быть отдельные мышечные подергивания. При более сильном отравлении возникает возбуждение, которое сопровождается делирием, а заканчивается клонико-тоническими судорогами. Впоследствии судороги сменяются комой и финаль-

ным параличом дыхательного центра. Нарушение функции сердечно-сосудистой системы первоначально проявляется в тахикардии, резком спазме периферических, преимущественно кожных, сосудов с последующим повышением артериального давления. Повышению давления способствует выброс адреналина и вазопрессина. Одновременная активация симпатической и парасимпатической иннервации сердца на фоне повышенного содержания в крови адреналина ведет к возникновению аритмии, обычно в виде экстрасистол и при тяжелых отравлениях — трепетания желудочков. Повышение артериального давления сменяется коллапсом. Оба проявления интоксикации могут быть причиной смерти.

Спазм сосудов почек является причиной возникновения олигурии и анурии, причем в некоторых случаях анурия сопровождается уремией, что утяжеляет интоксикацию и определяет плохой прогноз.

Лечение

Больному дают выпить раствор поваренной соли или марганцево-кислого калия, вызывая после этого рвоту, или делают промывание желудка этими же растворами. Затем назначают солевые слабительные и активированный уголь. Применение ганглиоблокирующих средств сомнительно, хотя и рекомендуется с оговорками некоторыми авторами (Лудевиг Р., Лос К., 1983). При резком повышении артериального давления назначают антикальциевые препараты (нифедипин, верапамил), α -адреноблокаторы (пирроксан, празозин). Для предупреждения нарушений ритма сердца при тахикардии назначают лидокаин внутривенно, медленно (2% раствор по 1 мл). Для ускорения выведения никотина с мочой — внутривенное введение физиологического раствора и назначение мочегонных. При сильной рвоте производят коррекцию электролитного состава плазмы крови.

Возбуждение купируют введением раствора сибазона (реланиума), аминазина (последний назначают только после устранения дефицита ОЦК!). При возникновении судорог вводят барбитураты короткого действия с одновременной подготовкой к проведению интубации и ИВЛ. При коме и угнетении дыхания применение аналептов противопоказано (!), поскольку они могут вызвать судороги. Предпочтительно в случае угнетения дыхания без существенного нарушения оксигенации крови применение кислородной терапии (карбоген). При ее недостаточности производят интубацию и ИВЛ. Летальность при отравлении никотином через рот высока, и смерть чаще всего наступает до приезда бригады «скорой помощи». Если же смерть не наступает в короткие сроки, то отравление обычно заканчивается выздоровлением.

17. Злоупотребление летучими веществами

Общие положения

Летучие вещества давно используют для достижения сумеречного состояния. Обычную углекислоту, накапливающуюся в закрытом помещении, особенно с зажженными свечами, факелами, кострами, давно использовали жрецы, колдуны, шаманы для достижения состояния некоторого нарушения сознания. В таком состоянии они занимались предсказаниями.

В наше время с целью самоодурманивания, оглушения используют различные летучие вещества, содержащиеся в лаках, красках; горючие материалы (бензин, газолин), растворители, лекарства (закись азота, нитриты и пр.).

Вдыхание таких веществ приводит к их быстрому всасыванию, проникновению через гемато-энцефалический барьер в мозг и изменению его функции (Kulberg A., 1986). Все эти вещества легкодоступны, они есть в магазинах, аптеке. Они значительно дешевле таких галлюциногенов, как марихуана, фенциклидин, LSD и пр.

Все названные вещества могут вызвать состояние эйфории, головокружение, нарушение восприятия, иллюзии. Нередко они бывают первыми химическими веществами, с которых начинают «баловаться» подростки в младших классах (McHugh M., 1987). Обычно для использования этих веществ подростки собираются группой. Их наливают в пластиковые или бумажные пакеты, надевают на голову и вдыхают пары. Иногда ими смачивают тряпку или носовой платок, прикладывают их ко рту и носу и дышат через них. Аэрозольные продукты тоже распыляют в мешок, надеваемый на голову, или на тряпку, через кото-

рую дышат. Иногда наносят аэрозоль на поцарапанную кожу головы, по типу компресса, вдыхают пары вещества, нанесенного на нагретую сковороду. Частое использование летучих веществ вызывает раздражение слизистой оболочки рта, носоглотки, бронхов и кожи, на последней наблюдаются следы раздражения, сыпи, прыщи и пр.

M. McHugh (1987) перечисляет основные летучие вещества, которыми злоупотребляют подростки (см. табл. 80).

Большинство этих веществ вдыхают для достижения возбуждения, эйфории, веселья, являющихся следствием угнетения процессов торможения в ЦНС, а нитриты для усиления и удлинения оргазма. Одновременно у ингалирующего возникают чихание, кашель, саливация.

Нередко вслед за этой стадией возникает стадия более интенсивного угнетения ЦНС, приводящая к дезориентации, затуманенному сознанию; поведение подростка становится импульсивным, что нередко приводит к травмам; возникают новые непонятные ощущения, чувство собственной неуязвимости.

При продолжении вдыхания угнетение ЦНС становится все более выраженным, ухудшается координация движений, появляется атаксия, угнетение рефлексов. Затем может развиваться ступор и, наконец, могут быть судороги, прекращение деятельности сердца и дыхания (Kulberg A., 1973).

Сказанное является общей характеристикой эффектов названных ингаляционных веществ, но у каждого есть свои особенности.

Отравление бензолом, ксилолом, толуолом

Бензол, ксилол, толуол — летучие жидкости со специфическим запахом, применяемые в качестве компонентов различных клеев, в качест-

ве растворителей красок, лаков, смол. Их широко применяют в химической промышленности. Основной путь поступления этих веществ в

Таблица 80

Тип веществ	Название веществ
Ароматические и алифатические углеводороды	Гексан, газолин, бензол, толуол, ксилол
Галогенизированные углеводороды	Трихлоран, трихлорэтилен, галотан (фторотан), хлорэтил, фреоны
Алифатические нитриты	Амилнитрит, парабутилнитрит, изобутилнитрит
Закись азота,,	

организм — ингаляционный, хотя иногда они могут быть приняты внутрь или всосаться через кожу. Мы наблюдали использование этих веществ в качестве растворителей для экстракции алкалоидов опия (Afanasiev V. V., 1993).

Часть попавшего в организм вещества выдыхается легкими в неизменном виде. Так 16—20% ингалированного толуола экскретируется легкими, но 80% трансформируется в бензойную кислоту, которая в свою очередь превращается в гиппуровую кислоту, выводимую почками. Обнаружение гиппуровой кислоты в моче рассматривают как свидетельство употребления толуола (McHugh M., 1987).

Летальная концентрация бензола в плазме крови составляет 0,95 мг/л; ксилола — 3—40 мг/л; толуола — 10 мг/л.

Вдыхание паров бензола, ксилолов, толуола, в зависимости от их концентрации, вызывает разную степень угнетения ЦНС, подобно средствам для наркоза. Небольшие концентрации могут вызвать состояние, напоминающее опьянение, сочетаясь с признаками раздражения слизистых оболочек верхних дыхательных путей.

У названных препаратов очень мала широта наркотического действия, и у большинства людей от вдыхания паров бензола, толуола или ксилолов возникает угнетенное состояние, вялость, головокружение, головная боль, шаткость походки, одышка. Иногда у отравленных возникают галлюцинации, явления эйфории. Часто у больного отмечают снижение температуры тела, падение артериального давления, слабый пульс. При тяжелом отравлении развивается острый интоксикационный психоз (маниакальные и делириозные состояния), подергивание мышц, тонические и клонические судороги, расширение зрачков, исчезновение рефлексов, потеря сознания, коллапс, кома. Смерть наступает от паралича дыхательного центра.

J. King (1981) описал острые отравления толуолом у детей в возрасте 8—14 лет. Все дети поступили в больницу в состоянии острой энце-

Лечение

Отравленного следует вынести на свежий воздух. Если бензол, толуол или ксилолы попали внутрь, необходимо промыть желудок, ввести активированный уголь, вазелиновое масло и солевое слабительное, поставить очистительную клизму. Если капли названных веществ попали на кожу, обмыть ее теплой водой (без спирта!!!). Этанол, касторовое масло и молоко во время мероприятий по удалению яда применять нельзя, они способствуют его растворению и всасыванию. Если толуол и пр. поступили в организм ингаляционным путем, то очищение желудочно-кишечного тракта производить не надо.

фалопатии. У 7 из них была эйфория и галлюцинации, у одного — кома, у трех — атаксия, у трех — судороги. У 13 из этих детей после лечения все признаки отравления прошли полностью, но у одного мозжечковые симптомы сохранились в течение года.

При повторном вдыхании толуола возникает хроническое отравление им (Streicher H. et al., 1981). У больных возникают: мышечная слабость, расстройства функции ЖКТ, нервно-психические нарушения, нарушения функции почек и легких. Интенсивность мышечной слабости коррелирует с тяжестью повреждения мышц (рабдомиолизом), с повышением более чем в 2 раза уровня креатинфосфокиназы в плазме крови, с возможным увеличением уровней калия и фосфатов в крови. Примерно у четверти больных отмечают боли в животе, тошноту, рвоту (иногда с кровью). Примерно у половины больных возникают нарушения мышления и другие психические расстройства; у некоторых появляются парестезии, периферические нейропатии, мозжечковые атаксии. После отмены препарата нарушения мышления исчезают дней через 8, но нейропатии, мозжечковые нарушения, оптические нейропатии могут сохраняться довольно долго (Keape J., 1978).

Длительное употребление толуола может вызвать так называемый тубулярный ацидоз с нарушением структуры и функции дистальных канальцев почек, приводящих к гиперхлоремии, гипокалиемии, гипофосфатемии. Тубулярный ацидоз способствует образованию камней в мочевыводящих путях. При названной почечной патологии обнаруживают азотемию, исчезающую вместе с исчезновением абстиненции (McHugh M., 1987).

У лиц, перенесших острую интоксикацию бензолом, в последующем может развиваться угнетение костного мозга с нарушениями лейко-, тромбоцито- и эритропоэза. При отравлении толуолом и ксилолами эти явления выражены слабее и наблюдаются реже.

При тяжелом отравлении необходимо интубировать трахею, приступить к искусственной вентиляции легких.

При падении артериального давления — вливание плазмы, плазмозаменителей, введение глюкокортикоидов (преднизолон, гидрокортизон и пр.). *Абсолютно противопоказано введение адреналина, норадреналина, эфедрина!!!* Они способствуют возникновению у отравленных фибрилляции желудочков сердца. При появлении желудочковых экстрасистол назначают лидокаин из расчета 1—1,5 мг/кг в вену (насыщающая доза) и затем по 0,5 мг/кг в вену

(поддерживающая доза). При его неэффективности — новокаиномид: подростку сначала внутримышечно вводят 500 мг, затем внутривенно капельно 1,0—1,5 г в сутки, медленно, из расчета 20 мг/мин под контролем АД и ЭКГ (ширины комплекса QRS).

Осложнением быстрого введения последнего могут быть острая артериальная гипотензия и возникновение пучковых блокад (вплоть до трехпучковой блокады и остановки сердца), поэтому при введении новокаиномидов всегда необходимо иметь наготове раствор натрия гидрокарбоната (4% — 300,0), который вводят при развитии этих осложнений в количестве 100,0 мл (взрослым) внутривенно струйно.

Для защиты печени назначают метионин, адеметионин (гептрал), холин, витамин Е, глю-

кокортикоиды, карнитин, эссенциале форте. При пневмонии — антибиотики, УФО крови.

У больного, вышедшего из острой фазы интоксикации, необходимо постоянно контролировать картину крови. При появлении признаков угнетения костного мозга производить трансфузию свежей крови 1—2 раза в неделю, назначать цианокобаламин, препараты железа, витамин Е, аскорбиновую кислоту, пиридоксин.

У подростков, длительно употреблявших толуол или ксилол, в связи с возможностью возникновения психических, неврологических расстройств, нарушений функции почек, необходимо предпринимать меры по их профилактике и лечению. Надо контролировать ионный состав плазмы крови и устранять гиперкалиемию и гиперфосфатемию. Для этого больной должен находиться в условиях стационара.

Отравления газOLIном

Газолин — производное нефти, содержащее смесь различных алифатических углеводородов с 4—12 углеродными атомами, а также различные добавки: ксилол, толуол, бензол, парафин, нафтенy, тетраэтилсвинец.

Насыщенные углеводороды от C_4 до C_8 после вдыхания вызывают угнетение ЦНС, органические добавки способствуют его усилению.

Газолин быстро всасывается из легких. Ожидаемый эффект опьянения возникает через 3—5 минут. 15—20 вдохов паров этого вещества вызывают состояние опьянения, длящееся 5—6 часов.

При повторных вдыханиях паров газаolina может развиваться хроническое отравление, проявляющееся в возникновении атаксии, тремора, миоклонуса, энцефалопатии (Воескх R. et al., 1977).

Содержащийся в газолине тетраэтилсвинец в организме освобождает свинец, в результате могут возникнуть типичные признаки отравления им, в частности энцефалопатии. Улучшение в состоянии таких больных может быть достигнуто назначением хелатирующих средств, особенно $CaNa_2$ ЭДТА (Seshia S. et al., 1978).

Отравления нитратами

Алкилнитриты (амилнитрит, парабутылнитрит, изобутилнитрит) нередко используют в качестве домашних дезодорантов. Амильнитрит — лекарственное средство, применяемое в качестве сосудорасширяющего средства и противоядия при отравлении цианидами.

Подростки используют вдыхание паров этих веществ для усиления и продления оргазма

(McHugh M., 1987), который является результатом расширения сосудов полового члена.

Опасность бесконтрольного отравления нитратами заключается в резком расширении сосудов, падении артериального давления, снижении кровоснабжения мозга, а также в образовании метгемоглобина и угнетения иммунитета (см. II том).

Отравления ацетоном

Ацетон (диметилкетон, пропанол) — жидкость с резким запахом. В домашних условиях может быть использована в качестве растворителя лака, красок, клея.

Прием внутрь вызывает резкое раздражение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. У отравленного возникает тошнота, рвота (нередко с кровью), понос. Может развиваться токсический гепатит и повреждение функции почек с уменьшением количества вы-

деляемой мочи, появлением в ней белка и эритроцитов.

Ингаляция паров ацетона в зависимости от его концентрации во вдыхаемом воздухе может вызвать разную степень раздражения слизистой оболочки верхних дыхательных путей и угнетения ЦНС. В небольших концентрациях вызывает состояние, напоминающее опьянение, из-за чего некоторые подростки его используют. У отравленного возникает головокружение,

шаткость походки, слабость. Токсическая концентрация ацетона в плазме крови составляет 200—400 мг/л; летальная — 550 мг/л.

Вдыхание больших концентраций ацетона может вызвать глубокое угнетение ЦНС, коллапс и кому. Смерть может наступить от остановки дыхания или острой сердечной-сосудистой недостаточности. У вышедших из состояния комы нередко возникает пневмония по типу стафилококковой деструкции легких.

Тяжелое отравление ацетоном может развиться и при нанесении его на кожу. Т. Repshaw с соавторами (1956) описал случай инток-

Лечение

Если ацетон принят внутрь, нужно немедленно вызвать рвоту, промыть желудок, провести энтеросорбцию, назначить солевое слабительное. Если произошло вдыхание ацетона, ребенка надо вынести на свежий воздух, промыть глаза.

В обоих случаях как можно скорее приступить к форсированию диуреза с подщелачиванием мочи, вдыханию кислорода. При необходимости больному интубируют трахею и переводят на ИВЛ.

Необходимы мероприятия по защите печени (см. часть I), почек (см. часть I). Принимать меры по профилактике и лечению сердечно-сосудистой недостаточности. Следует отметить, что при отравлении всеми летучими вещества-

ми ребенка от нанесения на кожу пластыря, при изготовлении которого был использован ацетон. У ребенка была кома, длившаяся 6 часов, 18 часов у него отмечали рвоту, в том числе и кровавую. Вышел он из состояния интоксикации через 24 часа. Следует отметить, что у лиц с диабетом I типа на фоне кетоацидоза введенный ацетон способен трансформироваться в изопропанол, тогда при ХТИ можно неожиданно обнаружить содержание этого спирта в плазме крови больного (см. II том, главу «Отравления токсическими спиртами»).

Очень важное значение имеет рентгеноконтроль легких для своевременного выявления и лечения пневмонии.

Летучие яды выводятся легкими и повреждают последние, особенно их интерстициальную часть.

В результате такого действия воспалительные заболевания легких «химической этиологии» характеризуются резистентным к антибактериальной терапии, рецидивирующим течением; поэтому антибиотикотерапия должна включать как минимум два антибактериальных препарата наряду с использованием УФО крови (особенно если очаги воспаления расположены субкортикально). Несколько дней в диете должно быть ограничено содержание жиров.

18. Явления лишения (абстинентный синдром) у новорожденных

В связи с увеличением числа женщин, злоупотребляющих различными наркотическими или иными лекарственными средствами, все больше рождается детей, у которых внутриутробно развивается химическая зависимость от принимаемых матерью веществ.

В США был создан специальный Комитет по лекарствам во главе с A. Pruitt (1983), который тщательно охарактеризовал состояние новорожденных с явлениями лишения и способы их лечения. Этот Комитет назвал основные наркотические лекарственные средства, прием которых во время беременности может вызвать явления лишения у новорожденных. К таким веществам относятся: героин, метадон, меперидин (похожий на отечественный промедол), морфин, кодеин, пентазоцин, пропоксифен.

Через разные сроки после рождения, от нескольких часов до нескольких дней, в зависимости от качества вещества у новорожденного могут возникнуть следующие явления:

бессонница, повышенная раздражимость, тремор, колебания температуры тела, тахипное;

гиперактивность, гиперрефлексия, гипертония;

диарея, диафорез, нарушения сосания, дыхательный дистресс, ринорея;

атаки апноэ, вегетативные расстройства;

потеря веса или плохая прибавка веса;

алкалоз (дыхательный);

слезотечение.

В отдельных случаях также отмечают: икоту, рвоту, заложенность носа, сопение, зевоту, фотофобию, подергивания, миоклонические движения, опистотонус или судороги.

Похожие явления могут быть при приеме матерью и ненаркотических психотропных средств (см. табл. 81), а также из-за инфекционных заболеваний, гипогликемии, гипокальциемии, гипомгнезии, гипертиреоза, геморрагии в мозг, аноксии. Для правильной постановки диагноза необходим тщательный анамнез у матери с целью выяснения возможного приема ею разных лекарственных средств.

Отдельно следует отметить так называемых «кокаиновых» детей — новорожденных детей от матерей, употребляющих кокаин. Эти новорож-

денные могут быть в состоянии летаргии и мало реагировать на внешние раздражители, но в состоянии бодрствования у них отмечаются повышенная раздражимость, неустойчивый сон, затруднения в сосании, фиксация глаз и пр.

Кокаин легко проходит через плаценту и гемато-энцефалический барьер, его плохо инактивирует еще недостаточно активная холинэстераза, поэтому он длительно сохраняется в тканях плода. В мозговой ткани он увеличивает освобождение катехоламинов, создавая ненормально высокую их концентрацию в синапсах, снижая плотность рецепторов, реагирующих на них. В результате у них пренатально нарушается развитие ствола мозга. У них чаще (8,8 на 1000), чем среди обычных новорожденных (1,3 на 1000), наблюдается синдром внезапной смерти (Durand D. et al. 1990); у них наблюдаются некрозы (инфаркты) мозга, приводящие к апноэ, судорогам, гемипарезам (Chasnoff I. et al., 1986). В последующей жизни у таких детей возникают проблемы с поведением, когнитивной функцией мозга, успеваемостью в школе.

Кокаин легко попадает в молоко матери, его можно обнаружить в нем на протяжении 36 часов после употребления одной дозы (Chasnoff I. et al., 1987). Кормление таким молоком вызывает у ребенка повышенную раздражимость, повышение артериального давления, тремор, брадикардию, судороги. В моче при этом на протяжении 60 часов обнаруживают метаболиты кокаина.

Если мать (или отец) курят крэк, то ребенок тоже может ингалировать дым. В результате у него появляются либо повышенная раздражимость, либо летаргичность, гиперкинезы, иногда судороги, синдром внезапной смерти (Krepzelok E., 1995).

По мнению A. Pruitt с соавторами (1983), все дети с явлениями лишения нуждаются в специальном уходе и лечении. Прежде всего надо осуществлять поддерживающую терапию. Ограничить сенсорные стимулы, питать малыша, но частыми порциями высококалорийной пищи. Наблюдать за качеством сна, температурой тела, прибавкой массы тела, возможной потерей веса. Необходимо регистрировать раз-

Таблица 81

Ненаркотические средства, из-за приема матерью которых у новорожденных возникает психомоторное возбуждение, похожее на явления лишения или интоксикацию наркотиками (Pruitt A. et al., 1983)

Препарат	Симптоматология	Длительность явлений	Автор
Этанол	Гиперактивность, крик, раздражимость, тремор, нарушение сосания, судороги, плохой сон, гиперфагия, диафорез. Симптомы появляются после рождения.	18 месяцев	Nichols M., 1967 Hill B., Tennyson L., 1980 Pierog S. et al., 1977
Амитриптилин	Тремор, плохой сон, затруднения в кормлении, боли в животе.	9 месяцев	Desmond M. et al., 1968 Desmont M. et al., 1972
Барбитураты	Раздражимость, тяжелый тремор, гиперактузия, интенсивный крик, повышение тонуса, рвота, гиперфагия, вазомоторная нестабильность, диарея, нарушения сна, беспокойство. Начало — в первые 24 часа или к 10—14 дням жизни.	4—6 месяцев Лечение ↓*	Bleyer W., Marshall R., 1972 Hill R., 1977 Ostrea E., 1982
Бромиды	Летаргия, расширенные зрачки, гипотония, гипертонус, высокий резкий крик, нарушения питания, ослабление рефлексов.	2,5 месяца Лечение ↓ до 5 дней	Pleasure J., Blackburn M., 1975 Mangurten H., Ban R., 1974
Хлордиазепоксид	Тремор, раздражимость. Симптомы могут появиться с 21 дня.	9 месяцев Лечение ↓ до 12 недель	Athinarayanan T. et al., 1976
Дезметилимиприамин	Нарушения дыхания, цианоз, увеличение ЧСС**, учащение дыхания, диафорез, раздражимость, затруднения в питании, потеря веса.	10—30 дней	Webster P., 1973
Диазепам (сибазон)	Гипотония, плохое сосание, гипотермия, апноэ, гипертония (?), гиперрефлексия, тремор, рвота, гиперактивность, тахипноэ.	8 месяцев Лечение ↓ до 10—66 дней	Mazzi E., 1977 Rementeria J., Bhatt K., 1977
Димедрол	Тремор, понос. Начинается с 5 дней.	9 дней (с лечением)	Parkin D., 1974
Ноксирон	Повышенный тонус, тремор, опистотонус, боли в животе, высокий крик, гиперактивность, раздражимость.	6 месяцев	Reveri M. et al., 1977
Гидроксизин	Тремор, раздражимость, гиперактивность, вздрагивания, пронзительный крик, гипотония, миоклонические движения, увеличение ЧСС, учащение дыхания, проблемы с питанием, клонические движения.	5 недель Лечение ↓	Prenner B., 1977
Имипрамин	Цианоз, дыхательный дистресс, вазомоторная нестабильность, раздражимость, гипокинезия, судороги, вздрагивания, учащение дыхания, вегетативная дисфункция, гипоактивность, движения типа «танца живота».	6 дней	Eggermont E. et al., 1972
Литий	Дыхательный дистресс, летаргия, цианоз, плохое сосание, гипотония.	10 дней	Wilbanks G. et al., 1970 Woody J. et al., 1971
Местные анестетики	Ацидоз, судороги, брадикардия, опистотонус, неврологическая депрессия, апноэ, спонтанные движения, снижение реактивности, повышение рефлексов, ненормальные глазодвигательные рефлексы, гипотония, фиксированные зрачки. Смерть.	Первые 24 часа Зависит от лечения	Finster M. et al., 1965 Sinclair J. et al., 1965 Dodson W. et al., 1975 Chase D., Brady J., 1977 Hillman L. et al., 1979
Магния сульфат	Угнетение дыхания, гипотония, судороги. Смерть.	Зависит от лечения	Brady J., Williams H., 1967 Zipsitz P., 1971
Мепротан	Тремор, раздражимость, плохой сон, боли в животе.	9 месяцев Лечение ↓	Desmond M. et al., 1969

Таблица 81 (Продолжение)

Препарат	Симптоматология	Длительность явлений	Автор
Фенциклидин	Увеличение ЧСС, рвота, вздрагивание, опистотонус.	2 дня	Marble R. et al., 1980 Strauss A. et al., 1981
Трифлуороперазин	Неизвестный латентный период. Экстрапирамидные расстройства.	9 месяцев Лечение ↓	Hill R. et al., 1966 Rementeria J., Bhatt K., 1977
Аминазин	Экстрапирамидные дисфункции, интенционный тремор, опистотонус, маскоподобное лицо. Начало — первые 24—31 час.	9 месяцев Лечение ↓ до 6—12 недель	Hill R. et al., 1966 Tamer A. et al., 1966
Теofilлин	Увеличение ЧСС, вздрагивания, опистотонус.	2 дня	Yeh T., Pildes R., 1974

*↓ — укорочение; **ЧСС — частота сердечных сокращений.

личные симптомы, чтобы дифференцировать от других заболеваний, в частности инфекционных. Потеря массы тела у таких детей может быть следствием: недостаточного питания, рвоты, поноса, повышенной двигательной активности, крика. У детей наркоманок отмечают повышенное потребление кислорода, что свидетельствует об интенсивном обмене. Для поддержания нормального роста и развития эти дети нуждаются в поступлении 150—250 кал/(кг·сутки). Кроме того, им необходимы внутривенные вливания жидкости, возмещение потерь (со рвотой, поносом) электролитов.

Наиболее часто для успокоения детей с явлениями лишения назначают фенobarбитал. Он подавляет гиперактивное поведение, но не ликвидирует нарушения функции желудочно-кишечного тракта. Большие (для данного ребенка) его дозы могут существенно угнетать ЦНС, нарушать сосание, контакт ребенка с матерью.

Фенobarбитал можно назначить внутрь в виде элексира, содержащего 14—25% этанола, а растворы для внутривенного введения содержат пропиленгликоль (67,8%) и бензиловый спирт (1,5%). Эти вещества также оказывают влияние на новорожденного. В частности, пропиленгликоль повышает осмолярность плазмы крови, нарушая нормальную структуру мембран форменных элементов крови и эндотелия. Нельзя допускать передозировку фенobarбитала. Желательно контролировать его уровень в крови, он должен быть в пределах 20—30 мкг/мл. Для получения такой барбитемии новорожденному назначают насыщающую дозу 16 мг/(кг·сутки), затем через 2 суток переходят на поддерживающую дозу 2—8 мг/(кг·сутки). После стабилизации состояния ребенка дозы препарата постепенно снижают на 10—20% в сутки. Длительность назначения фенobarбитала зависит от состояния ребенка, максимально 6—8 недель.

Диазепам (сибазон) быстро устраняет явления лишения у новорожденных при введении 1—2 мг каждые 8 часов. Но препарат медленно выводится из организма. Его следы и следы метаболитов обнаруживают в моче (взрослых) до 1 месяца и дольше. Растворы диазапама для инъекций содержат бензиловый спирт (1,5%) и натрия бензоат (5%), которые могут вытеснять билирубин из его связи с белками плазмы крови, повышая опасность билирубиновой энцефалопатии. Поэтому инъекции диазапама противопоказаны детям с желтухой.

Аминазин устраняет повышенную возбудимость ЦНС и нарушения функции желудочно-кишечного тракта. Суточную его дозу 2,2—3 мг/кг делят на четыре дозы, вводимые через каждые 6 часов внутримышечно или внутрь. Иногда после этого развивается гипотермия, но расстройства «быстрого» сна аминазин не устраняет. Он очень медленно выводится из организма, у взрослых его метаболиты в моче обнаруживают на протяжении 18 месяцев. Раствор аминазина содержит натрия хлорид (16 мг/мл), натрия бисульфит и сульфит (2 мг/мл). Поэтому введение аминазина может увеличить содержание натрия в организме ребенка.

Детям от матерей, получавших героин или морфин, приходится иногда вводить настойку опия и даже морфин.

Настойка опия содержит морфин (10 мг/мл) и алкалоиды — производные изохинолина — нарколан и папаверин, обладающие спазмолитическим действием. Настойку разводят в 25 раз, создавая концентрацию морфина 0,4 мг/мл. Раствор может сохраняться до 2 недель. Приготовленный раствор должен находиться отдельно от настойки опия!

Морфин редко используют, в основном при вазомоторном коллапсе у детей с явлениями лишения героина. Следует учесть, что в ампульных растворах морфина для стабилизации

добавлен фенол, способный вызвать желтуху у новорожденных.

Дозу морфина для детей приходится подбирать индивидуально. Для ориентировки отметим, что 0,1 мг/кг может вызвать угнетение дыхания у непривычных новорожденных, привычные к нему переносят его в больших дозах.

Есть наблюдения, свидетельствующие, что кломифен может устранить явления лишения (у взрослых), но такого опыта его применения у новорожденных пока нет.

А. Pruitt с соавт. (1983) подчеркивают, что основное внимание при оказании помощи ребенку должно быть направлено на ускорение выведения попавшего к нему из организма матери лекарства. Лекарственную терапию проводить

только при тяжелых явлениях лишения (судороги, рвота, нарушения деятельности сердца, дыхания и пр.). Повышенную раздражимость и тремор не рассматривают как показание к лечению.

Пребывание в родильном доме детей с явлениями лишения должно быть более длительным, чем у обычных детей. Надо научить родителей ухаживать за таким ребенком. Объяснить возможность возобновления явлений лишения. Обращают внимание на то, что среди детей с явлениями лишения чаще, чем у обычных детей, встречаются случаи внезапной смерти, у них же чаще может быть и инфицированность ВИЧ. Необходимо длительное наблюдение за физическим и умственным развитием ребенка.

Список литературы к разделу А

1. Бабаханян Р. В., Костырко Т. А., Бушуев Е. С. «Токсикологические аспекты отравлений псилобицин-содержащими грибами», Суд.-Мед. Экспертиза, 1997, т. 40, № 3, стр. 20—22.
2. Битенский В. С., Херюнский Б. Г., Дворяк С. В., Глушков В. А. Наркомания у подростков. — Киев 1989.
3. Бьюли Т. Г. Неотложная помощь в психиатрии и наркологии. Экстренная помощь в медицинской практике. — Под ред. К. Ожильви. — 2-е изд., стереотип., — М.: «Медицина», 1987. С. 59—78.
4. Веденеева З. Гашиш. — Б.М.Э. 1958. Т. 6. С. 520—521.
5. Великова В. Д. Способ оценки центральных расстройств при острых отравлениях антихолинергическими средствами, рац. предлож., № 1232, 1993 от 13.12.91.
6. Великова В. Д. Сравнительная оценка аминостигмина как средства лечения острых отравлений препаратами холинолитического действия. — Автореф. канд. дисс. СПб. 1995. 17 с.
7. Володин Н. Н., Чехония В. П., Таболин В. А. и др. Оценка состояния гемато-энцефалического барьера у новорожденных детей различного гестационного возраста в норме и патологии. Педиатрия 1989, № 3. С. 10—14.
8. Детенгоф Ф. Психопатология отравления гашишем. — Б.М.Э. 1958. Т. 6. С. 521—524.
9. Зиновьев П. Мескалин. — Б.М.Э. 1960. Т. 18. С. 25—28.
10. Личко А. Е., Битенский В. С. Подростковая наркология. — Л.: «Медицина», 1991.
11. Лудевиг Р., Лос К. Острые отравления. — М.: «Медицина», 1983. 560 с.
12. Машковский М. Псилоцибин. — Б.М.Э. 1962. Т. 27. С. 107—109.
13. Михов Х. Отравления у детей. — М.: «Медицина», 1985. 222 с.
14. Парк Д. Биохимия чужеродных соединений. — М.: «Медицина», 1973.
15. Ускова Н. В. Отравления наркотическими анальгетиками. — В. кн. Отравления в детском возрасте. Ред. Маркова И. В., Абезгауз А. М. 1977. С. 109—113.
16. Фелиг Ф., Бакстер Дж., Бродус А. Е. Эндокринология и Метаболизм. — М.: «Медицина», Т. 2. 1985, 398 с.
17. Чазов Е. И. На что жалуетесь, доктор? Комсомольская правда. 1988. № 140. С. 2.
18. Afanasiev V. V. Pharmacologic approach to the Treatment of Opiate Withdrawal. — Vet and Human Toxicol., 1993; 35 (4): 234.
19. Baselt R. C., Cravey R. N., Davis T. P. Disposition of Toxic Drug and Chemicals in Man, 4th ed. — Foster City, CA: Chemical Toxicology Institute, 1995. P. 319—332.
20. Boeckx R., Poste B., Coodin F. Gasoline sniffing and tetraethyl lead poisoning in children. — Pediatrics 1977. V. 60. P. 140—145.
21. Bonati M., Latini R., Gelletti F., et al. Caffeine Disposition After Oral Doses. — Clin. Pharm. Ther. 1982; 32: P. 98—106.
22. Brody S., Anderson G., Gutman J. Pneumomediastinum as a complication of «crack» smoking. — Am. J. Emerg. Med. 1988. V. 6. P. 241—243.
23. Brown R., Braden N. Hallucinogens. — Ped. Clin. N. Amer. 1987. V. 34. № 2. P. 341—347.
24. Chasnoff J. et al. Cocaine intoxication in breast fed infant. — Pediatrics. 1987. V. 80. P. 836—838.
25. Chasnoff J. et al. Perinatal cerebral infarction and maternal cocaine use. — J. Pediatr. 1986. V. 108. P. 456—459.
26. Copeland K., Underwood L., Van Dyk J. Marijuana smoking and pubertal arrest. — J. Pediatr. 1980. V. 96. P. 1079—1080.
27. Dimaio V., Garriott J. Lethal caffeine poisoning in a child. — Forensic Sci. 1974. V. 3. P. 275.
28. Durand D. et al. Association between prenatal cocaine exposure and sudden infant death syndrome. J. Pediatr. 1990. V. 117. P. 909—911.
29. Felter R., Izsak E., Lawrence H. Emergency department management of the intoxicated adolescent. — Ped. Clin. N. Amer. 1987. V. 34. № 2. P. 399—421.
30. Freed K. Parkinson's Disease. Faculty Lectures, Pharmacology 6000, UCHSC, Sillabus, P. 263—266.
31. Guinn M. M., Bedford J. A., Wilson M. C. Antagonism of Intravenous Cocaine Lethality in Nonhuman Primates. — Clin. Toxicol., 1980; 16 (3). P. 499—508.
32. Hall A., Kulig K., Rumack B. Acute management of common illicit drug intoxications. — Sem. Adol. Med. 1985 V. 1. P. 264.
33. Hardman J. Opioid Analgetics. In: Hardman JA, Nies AS, Goodman AG, Taylor P (Eds): Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed. — NY, Pergamon Press, 1996. P. 525—580.
34. Harries J., Rossiter M. Fatal «lomotil» poisoning. — Lancet. 1969. V. 1 № 7586. P. 150.
35. Henderson W., Psaila A. Lomotil poisoning. — Lancet. V. 1. № 7589. P. 307—308.
36. Hoffmann W., Klöcking H.-P., Vonhof L., Stöber H. Auswertung von 600 Vergiftungsfallen bei stationär behandelten Kinder. — Kinderärztl. Prax. 1979. Bd. 47. H. 8. S. 393—397.

37. Hollander J. E., Hoffman R. S., Gennis P., et. al. Nitroglycerin in the Treatment of Cocaine Associated Chest Pain — Clinical Safety and Efficacy. *Clin. Toxicol.*, 1994; 32 (3). P. 243—257.
38. Keane J. Toluene optic neuropathy. — *Ann. Neurol.* 1978. V. 4. P. 390.
39. King P., Coleman J. Stimulants and narcotic drugs. — *Ped. Clin. N. Amer.* 1987. V. 34. № 2. P. 349—362.
40. Kramer J. C., Fishman V. S., Littlefield D. C. Amphetamine Abuse: Pattern and Effects of High Doses Taken intravenously. — *JAMA*, 1967; 201. P. 179—190.
41. Krenzelok E. Fetal and pediatric cocaine toxicity. The complications of maternal use and accidental exposure. — *Clinical Toxicology Forum Current practical information on the management of poisoning and overdose emergencies*. Paddock Lab. Inc. 1995. V. 5. № 1.
42. Kuemmerle H. P., Brendel K., (Ed). *Clinical Pharmacology in Pregnancy, Fundamentals and Rational Pharmacotherapy*. Thieme — Stratton, Inc., NY, 1984. Part 2. P. 384.
43. Kulberg A. Substance abuse: clinical identification and management. — *Ped. Clin. N. Amer.* 1986. V. 33. P. 325—361.
44. Lewis J., Klein-Schwartz W., Benson B., Oderda G., Takai S. Continuous naloxone infusion in pediatric narcotic overdose. — *Am. J. Dis. Child.* 1984. V. 138. № 10. P. 944—946.
45. Lutz E. Restless legs anxiety and caffeinism. — *J. Clin. Psychiatry.* 1978. V. 39. P. 639.
46. McGowan J. D., Altman R. E., Kant W. P. Neonatal Withdrawal Symptoms after Chronic Maternal Ingestion of Caffeine. *South Med. J.*, 1988; 81. P. 1092—1094.
47. McGuigan M. Caffeine. — *Clin. Toxicol. Rev.* 1979. v. 1. № 7. P. 1.
48. McHugh M. The abuse of volatile substances. — *Ped. Clin. N. Amer.* 1987 V. 34. № 2. P. 333—340.
49. Moore R., Rumack B., Conner Ch., Peterson R. Naloxone. Underdosage after narcotic poisoning. — *Am. J. Dis. Child.* 1980 V. 134. № 2. P. 156—158.
50. Poklis A. Fentanyl: A Review for Clinical and Analytical Toxicologists. — *Clinical Toxicology*, 1995; 33 (5). P. 439—447.
51. Pruitt A., Anyan W., Hill R., Kaufman R., Mofenson H., Singer H., Spielberg St. Neonatal drug withdrawal. // *Pediatrics*. 1983. V. 72. № 6. P. 895—902.
52. Rall T. W. Drugs used in the Treatment of Astma: The Methylxantines, cromolyn sodium and other Agents. In Goodman A. G., Rall T. W., Nies A. S., Taylor P. (Eds): *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 8th ed. NY, Pergamon Press, 1990. P. 618—630.
53. Robertson D., Hollister A. S., Incaid, et al. Caffeine and Hypertension. — *Am. J. Med*, 1984; 77. P. 54—60.
54. Rumack B., Temple A. Lomotil poisoning. — *Pediatrics*. 1974. V. 53. № 4. P. 495—500.
55. Sand I. C., Brody S. L., Wrenn K. D. Experience with Esmolol for the Treatment of Cocaine-associated Cardiovascular Complications. — *Am. J. Emerg. Med*, 1991; 9 (2). P. 161—163.
56. Schwartz R. Marijuana: an overview. — *Ped. Clin. N. Amer.* 1987. V. 34. № 2. P. 305—317.
57. Sechia S., Rajani K., Boeckx R. et al. The neurologic manifestation of chronic inhalation of leaded galasoline. — *Dev. Med. Child. Neurol.* 1978. V. 20. P. 323—324.
58. Shaul Ph., Farrell M., Maloney M. Caffeine toxicity as a cause of acute psychosis in anorexia nervosa. — *J. Pediatr.* 1984. V. 105. № 3. P. 493—495.
59. Smialek J. K., Levine B., Chin L. A Fenatnyl epidemic in Maryland 1992. *J. Forensic Sci*, 1994; 39. P. 159—164.
60. Streicher H., Gabow P., Mass A. et al. Syndromes of toluene sniffing in adults. — *Ann. Intern. Med.* 1981. V. 94. P. 758—762.
61. Tarateta A., Galletti A. Avvelenamento da difenossilato e atropino. — *Minerva Pediatr.* 1983. V. 35. № 4. P. 177—180.
62. Tarr J., Macklin M. Cocaine. — *Ped. Clin. N. Amer.* 1987. V. 34. № 2. P. 319—331.
63. Tenenbein M. Continuous naloxone infusion for opiate poisoning in infancy. — *J. Pediatr.* 1984. V. 105. № 4. P. 645—648.
64. Ungerleider J., De Angeles G. Hallucinogens. — Substance abuse. Clinica and perspectives. Eds. Levinson J., Ruiz P. Baltimore. Williams and Wilkins. 1981. P. 154—156.
65. Watson B. Личное сообщение, 1996.
66. Welch M., Correa G. PCP intoxication in young children and infants. *Clin. Pediatr (Philad)* 1980. V. 19/ № 8. P. 510—514. (MPЖ 1981 V №4 реф. 1000).

Б. Отравления центральнодействующими препаратами

1. Отравления антидепрессантами

Различают несколько групп антидепрессантов.

Группа имизина — трициклические антидепрессанты: имизин (имипрамин, мелипрамин, тофранил), дезипрамин (деметилимипрамин, пертофран), амитриптилин (триптизол), нортриптилин, анафранил (хлоримипрамин), хлорпротиксен (труксал), азафен, фторацизин, левомепромазин (нозинан).

«Второе поколение антидепрессантов» — четырехциклические: мапротилин (людиомил) и миансерин; различные циклические: тразодон, номифензин, доксефин, виллоксазин, пизотифен.

Избирательные ингибиторы моноаминоксидазы: ниламид (ниамид, нуредаль), фенелзин, транилципрамин (трансамин), моклобемид, пиразидол.

Общие положения

Препараты группы имипрамина, несмотря на количественные и в меньшей степени качественные различия, весьма сходны фармакологически (Лапин И. П., 1971) и токсикологически (Beaumont G. et al., 1994; Bickel M., 1975; Kresse-Hermsdorf M., Muller-Oerlinghausen B., 1990). Патогенез и лечебные мероприятия при отравлении любым антидепрессантом группы имизина в принципе одинаковы.

Эти препараты используют у детей в настоящее время довольно широко не только для лечения учащающихся случаев психической депрессии, но и в большей степени при лечении гиперкинетического и других (фобического, дефицита внимания) расстройств поведения, а также ночного недержания мочи.

Антидепрессанты второго поколения отличаются от группы имизина меньшей токсичностью при длительном применении и фармакологически тем, что у них меньше выражено мембраностабилизирующее действие, в частности на сердце, вследствие чего реже встречаются нарушения внутрисердечной проводимости и аритмии. Однако при отравлении ими чаще возникают судороги.

Избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина вызывают еще меньше побочных и токсических эффектов, главные из которых тошнота, реже рвота серотонинергического происхождения.

У детей отравления антидепрессантами встречаются не часто, но они очень грозны, зачастую кончаются летально и требуют интен-

сивного лечения. Почти всегда отравления антидепрессантами у детей, особенно раннего возраста, происходят из-за того, что оставленные без присмотра они находят дома лекарства, принадлежащие взрослым, и съедают их. Отравления вследствие передозировки или пониженной выносливости не описаны. В более старшем и подростковом возрасте возможен нечаянный или намеренный (суицидный) прием антидепрессантов, выписанных этим детям для длительного употребления.

Однократный прием маленькими детьми 75—100 мг имипрамина или другого антидепрессанта его группы (3—4 таблетки) может вызвать тяжелое отравление. Смертельной дозой считают 250 мг и выше (Bickel M., 1975). Потенциально опасными дозами считают 10—20 мг/кг (Olson K., 1990), хотя токсически для детей могут быть дозы в широких пределах от 0,1 мг (инсидон) до 5 мг (другие антидепрессанты). Для взрослых летальной дозой имипрамина признают 1 500 мг и выше.

Однако имеются описания случаев выздоровления взрослых пациентов после приема свыше 1 500 мг имипрамина (Davis J. et al., 1968). Связь между дозой имипрамина или амитриптилина и тяжестью отравления у детей и взрослых не всегда одинакова. У нескольких из 11 детей с фатальным исходом отравления имипрамином доза была высокой — 20—35 мг/кг. В то же время нередко случаи благоприятного исхода отравления после приема имипрамина в дозе 40—75 мг/кг (Davis J. et al., 1968).

Эпидемиология отравлений антидепрессантами

По данным Всемирной ассоциации токсикологических центров, острые отравления антидепрессантами являются наиболее опасными, формируют высокую летальность, которая достигает 26% от общего числа всех отравлений. Данные по летальности при интоксикации отдельными антидепрессантами представлены в табл. 82.

Анализ 98325 случаев острых отравлений антидепрессантами, проведенный Токсикологическим Центром штата Мериленд (США) за период 1981—1983 гг. позволил установить, что у детей наибольшая частота отравлений

приходится на возраст от 3 до 5 лет, у взрослых от 20 до 39 лет. У детей раннего возраста отравления антидепрессантами являются случайными. Подростки же применяют эти соединения для получения наркотического действия, обычно в комбинациях с другими средствами (например, с амфетаминами), иногда при самостоятельном синтезе нелегальных лекарств.

Препараты характеризуются многосторонним спектром психотропной активности, поэтому чрезвычайно популярны среди населения.

Механизм токсического действия

Трициклические антидепрессанты (ТЦА) структурно сходны с фенотиазинами и карбамазепином. В основе их действия лежит блокада обратного захвата норадреналина, серотонина и частично дофамина. Все препараты различаются по аффинности к центральным моноаминергическим нейронам. Так, кломипрамин более специфичен в отношении серотонинергических синапсов, дезипрамин более специфичен по отношению к норадренергическим структурам (Golden D., 1988). ТЦА блокируют центральные М-холинореактивные системы, вызывая центральный и периферический «антихолинергический» синдром, причем в токсических дозах наиболее выраженная продуктивная симптоматика развивается при отравлении амитриптилином, наименее выраженный психоз — при отравлении дезипрамином (Hamilton R., 1995). Существенной особенностью препаратов этого класса является альфа-адренолитическое действие, клинически сопровождающееся ортостатической гипотензией. Оно более выражено у препаратов с четвертичным атомом азота (амитриптилин, доксепин, тримипрамин), по сравнению с соединениями, содержащими вторичный азот (дезипрамин, нортриптилин). Следует отметить, что альфа-адренолитический эффект и «альфа-адренолитический» синдром

регистрируют практически у всех больных с отравлением ТЦА при поздних сроках их поступления в стационар (Афанасьев В. В., 1994). Наконец, ТЦА оказывают антигистаминное действие, которое, как считают M. Ellenhorn, D. Barceloux (1988) и L. Goldfrank (1994), усиливает седацию и понижает «судорожный порог», чем способствует возникновению судорог.

Антидепрессанты — блокаторы обратного захвата серотонина являются высокоселективными соединениями и в силу этого свойства проявляют умеренные токсические эффекты (тошноту, рвоту, нарушения поведения). Однако они представляют большую опасность при приеме в комбинациях с наркотическими анальгетиками, т. к. тогда вызывают «серотониновый» синдром, который характеризуется высокой летальностью (Goldfrank L., 1994). При длительном приеме эти препараты вызывают анорексию и потерю массы тела.

Ингибиторы МАО (иМАО) блокируют активность фермента, разрушающего норадреналин, дофамин и серотонин, в результате чего формируется избыток катехоламинов и гипертензионный синдром. Поскольку МАО локализована во многих органах, то отравление препаратами этой группы часто сопровождается развитием ишемических повреждений, таких как

Таблица 82

Летальность при отравлении некоторыми антидепрессантами
(данные Американской Академии Токсикологических Центров, 1992)

Препарат	Летальность в %
амитриптилин	32
имипрамин	18
дезипрамин	19
доксепин	14
нортриптилин	6
амоксапин	11

некрозы печени, инфаркты миокарда, инфаркты плаценты.

Следует отметить, что в настоящее время различают два типа МАО и соответственно два типа ингибиторов этого фермента (МАО-А, МАО-Б) (см. табл. 83).

В последние годы к иМАО резко возрос интерес токсикологов и врачей неотложной медицины в связи с сообщениями о смертельных исходах при назначении комбинаций иМАО с другими фармакологическими средствами (антигипертензивными, противоаритмическими, наркотическими анальгетиками, блокаторами обратного захвата серотонина). Причиной смертельных исходов считают развитие «серотонинового синдрома» (делирий, гипертермия, гипертензия, мышечная ригидность, рабдомиолиз) в результате фармакодинамического взаимодействия назначаемых препаратов с иМАО.

Более того, иМАО способны инактивировать пиридоксин-зависимые ферментные системы (пиридоксин фосфокиназу, дофадекарбоксилазу, глутаматдекарбоксилазу) и тем самым провоцировать развитие судорожного синдрома, который обычно развивается на высоте делирия (Goldfrank L., 1994).

Легко проникая через биологические мембраны, антидепрессанты связываются с белками плазмы, тканей, с элементами биологи-

ческих мембран, проникают в митохондрии (Frommer D. et al., 1987), оказывая мембранотоксическое действие на клетки миокарда и печени. В миокарде антидепрессанты вызывают блокаду входа натрия в волокна проводящей системы миокарда, особенно в волокна Пуркинье, подобно антиаритмическим средствам группы Ia (хинидину и новокаиnamиду). В результате замедляется скорость развития 0 фазы потенциала действия, снижается проводимость в сердце и сила сердечных сокращений.

Одновременное усиление активности синусового узла (вследствие антихолинергического действия) на фоне снижения проводимости в А-V соединении и особенно в волокнах Пуркинье создает условия для развития эктопии, формирования идиовентрикулярных ритмов с широким комплексом QRS — по сути предтерминальных нарушений. Возникновение желудочковых дизритмий в этих условиях объясняют механизмом re-entry (Smilkstein M., 1992).

В табл. 84 суммированы клинические последствия синаптотропного действия антидепрессантов.

У препаратов различного химического строения выявлена различная аффинность к холинорецепторам, адренорецепторам и гистаминорецепторам мозга человека. Соответствующие

Таблица 83

Локализация и субстратная специфичность моноаминоксидаз; ингибиторы МАО-А и МАО-Б

Подтип фермента	МАО-А	МАО-Б
локализация	плацента, желудок, печень	тромбоциты, мозг
окисляемые субстраты	дофамин, серотонин, адреналин, норадреналин, тирамин	дофамин, фенилэтаноламин, О-тирамин, тирамин
препараты-ингибиторы	хлоргиллин, селегиллин (депренил), трофарамин, моклобемид	трансамин, паргиллин

* — препараты короткого/ультракороткого действия

Таблица 84

Основные механизмы синаптотропного действия антидепрессантов и клинические проявления этих механизмов

Механизм действия препарата	Клинические проявления синаптотропного действия
ингибирование кругооборота норадреналина	антидепрессивное действие, увеличение прессорного эффекта симпатомиметических аминов
угнетение обратного захвата серотонина	антидепрессивное действие, тошнота, боли в животе, ортостатическая гипотензия
гистаминолитическое (H-1) действие	развитие седации, снотворное действие, увеличение массы тела, гипотензия
М-холинолитическое действие	нарушение зрения, сухость во рту, синусовая тахикардия, задержка мочи
алфа-1 адренолитическое действие	усиление антигипертензивного действия празозина, головокружение, ортостатическая гипотензия, нарушение памяти, приопизм
алфа-2 адренолитическое действие	снижение антигипертензивного действия клофелина и альдомета
дофамин-2 литическое действие	экстрапирамидные эффекты, эндокринные нарушения

данные приведены в табл. 85. Они позволяют оценить избирательную токсичность в ряду антидепрессантов и прогнозировать выраженность клинических синдромов (делирия, гипотензии, судорог).

Сведения, представленные в таблице 86, позволяют прогнозировать развитие основных токсических эффектов антидепрессантов при острых отравлениях ими. Так, наиболее выраженный (и резистентный к лечению) делирий наблюдают при передозировках амитриптилина; наибольшим гипотензивным действием об-

ладает доксепин; максимальная опасность судорожного синдрома существует тоже при отравлении доксепином и тримипрамином.

Таким образом, основные токсические эффекты при отравлении антидепрессантами обусловлены антихолинергическим действием, мембраностабилизирующим эффектом, адренопозитивной активностью (при короткой экспозиции), альфа-адреноблокирующим действием (при длительной экспозиции). Клиническими эквивалентами этих эффектов являются: нарушение сознания (синдром оглушения

Таблица 85

Аффинность рецепторов мозга человека к различным антидепрессантам при аппликации в терапевтических дозах; расчет произведен по константам равновесных диссоциаций препаратов (Pollack M. и Rosenbaum J., 1987)

Препарат	Антихолинергическая активность	Альфа-адреноблокирующее действие	H-1-гистаминолитическое действие
амитриптилин	5,5	3,7	770
протриптилин	4,0	0,75	2,9
кломипрамин	2,7	—	3,3
тримипрамин	1,7	4,2	1000
доксепин	1,3	4,2	3100
имипрамин	1,1	1,1	10
нортриптилин	0,7	1,6	14
дезипрамин	0,5	0,75	0,4
мапротилин	0,2	1,1	100
амоксапин	0,1	2,0	15
тразодон	0,0003	2,8	1,4
прототип	атропин — 48	празозин — 4,0	димедрол — 4,0

Таблица 86

Основные антидепрессанты, их равноэффективные дозы, диапазоны дозировок у взрослых, основные проявления токсического действия

Препарат	Группа антидепрессантов	Равноэффективные дозы (мг)	Период полувыведения (ч)	Основной токсический синдром
амитриптилин	трициклическая	75—200	19	А, СС, СД
амоксапин	производные дибензамина	150—300	8	СД
циклобензамин	трициклическая	20—40	24	А
дезипрамин	трициклическая	75—200	22	А, СС, СД
доксепин	трициклическая	75—300	17	А, СС, СД
флюоксетин	атипичного строения	30—60	70	С
имипрамин	трициклическая	75—200	18	А, СС, СД
мапротиллин	тетрациклическая	75—300	40	СС, СД
нортриптилин	трициклическая	75—150	28	А, СС, СД
протриптилин	трициклическая	20—40	78	А, СС, СД
тразодон	атипичного строения	50—600	8	минимальная токсичность
тримипрамин	трициклическая	75—200	23	А, СС, СД

А — «антихолинергический» синдром
 СС — сердечно-сосудистые нарушения
 СД — судорожный синдром.

Характеристика биотрансформации антидепрессантов
(цит. по данным Micromedex, Inc 1987—1995)

Препарат	Основной способ биотрансформации	Название активного (или неактивного) метаболита	Примечание
амитриптилин	деметилирование; гидроксилирование, глюкуронидация в печени	нортриптилин (10-гидроксинортриптилин)	метаболит совершает enteroгепатический цикл
дезипрамин	гидроксилирование, конъюгация	2-гидроксидезипрамин	без особенностей
доксепин	метилирование	диметилдоксепин	метаболит совершает enteroгепатический цикл
имипрамин	деметилирование, гидроксилирование	2-гидроксиимипрамин	метаболит совершает enteroгепатический цикл

и делирий), судорожный синдром, нарушения ритма сердца, нарушения гемодинамики (по типу гипертензионного синдрома или гипотензии и шока).

Токсикокинетика антидепрессантов

Адсорбция

Являясь липофильными соединениями, антидепрессанты быстро адсорбируются в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность в ряду составляет:

амитриптилин 30—60%, дезипрамин 33—51%, доксепин 13—45%, имипрамин 22—77%, нортриптилин 46—70%. (DeVane C, 1986). В среднем время достижения максимальной концентрации в плазме составляет 1 ч.

Распределение

Соотношение распределения между кровью и тканями составляет 1:10, 1:30, с преимущественным накоплением препаратов в ткани мозга, печени и миокарда. Этот факт объясняет малую эффективность форсированного диуреза и гемодиализа при отравлении антидепрессантами (Frommer D. et al., 1987).

Связь с белками плазмы составляет: амитриптилин 95%, дезипрамин 92%, имипрамин 85%, нортриптилин 93% (Dziukas L. et al., 1991).

Объем распределения: амитриптилин 20 л/кг, кломипрамин от 7 до 20 л/кг, дезипрамин от 33 до 42 л/кг, доксепин 20 л/кг, имипрамин 15 л/кг, нортриптилин 18 л/кг. Поэтому концентрация вещества в плазме крови не коррелирует с глубиной интоксикации, поэтому же антидепрессанты плохо удаляются из организма гемодиализом и гемоперфузией.

Биотрансформация

Осуществляется преимущественно в печени. При этом некоторые антидепрессанты образуют более токсичные метаболиты, по сравнению с исходной молекулой, т. е. происходит токсифи-

кация. Клинически это проявляется ухудшением состояния больных во время токсикогенной фазы отравления. Характеристика биотрансформации антидепрессантов представлена в табл. 87.

Элиминация

В исследованиях S. Kaekkainen, P. Neuvonen (1986), проведенных на добровольцах, установлено, что ацидификация мочи усиливает выведение амитриптилина в 1000 раз, однако и это количество препарата составляет всего 5% от введенной дозы. Дезипрамин, доксепин, имипрамин и нортриптилин выводятся почками в неизменном виде, составляющем за 24 часа 2,6%, 1%, 1,7% и 3% от общего количества принятого препарата соответственно (Dziukas L., 1991). Главный способ элиминации — биотрансформация в печени.

Концентрация некоторых антидепрессантов и их метаболитов (например, у амитриптилина) может в несколько раз увеличиваться в плазме крови после смерти больного, что может создавать ошибочное представление об отравлении при судебно-медицинской экспертизе*.

Периоды полувыведения терапевтических доз препаратов составляют (Dziukas L., 1991):

амитриптилин от 9 до 25 ч (в среднем 15 ч),
кломипрамин от 22 до 84 ч,
доксепин от 17 до 24 ч,
имипрамин от 13 до 15 ч,
нортриптилин от 18 до 32 ч.

Сводные данные по фармакокинетике некоторых препаратов представлены в табл. 88 (а) и 88 (б).

* В этой связи экспертами программы INTOX введен термин «некрокинетика».

Таблица 88 (а)

Сводные данные по фармакокинетике некоторых антидепрессантов

Препарат	pKa	C _{max} (внутри)	Ae ₂₄ с мочой	T _{0,5} (ч)	Vd (л/кг)
амитриптилин	9,4	2—4 ч	до 30%	14—40	18—22
дезипрамин	9,4	2—4 ч	до 5%	14—76	22—59
доксепин	9,0	2—4 ч	менее 1%	17—24	9—33
мапротилин	—	8 ч	до 57%	30—50 вместе с метаболитом	22

Таблица 88 (б)

Терапевтические (ЕС), токсические (LC_{min}) и летальные (LC₁₀₀) концентрации антидепрессантов в плазме крови (в мг/л)

	ЕС	LC _{min}	LC ₁₀₀
амитриптилин (нортриптилин)	0,05—0,2	0,5	2,0
кломипрамин (дезметилкломипрамид)	0,05—0,015 (до 0,3)	0,4—0,5	более 0,5
дезипрамин	0,075—0,25	0,6	более 1,0
доксепин	0,1—0,25	?	более 1,0
флюоксетин	0,09—0,5	более 0,5	более 1,0
имипрамин (дезипрамин)	0,045—0,15 (до 0,3)	0,5 (до 0,6)	2,0
мапротилин	0,075—0,35	до 0,8	2,0
миансерин	0,02—0,07	до 0,1	2,0
тримипрамин	0,07—0,17	0,3—0,5	8,7

Клиническая картина отравления

Клиническая картина характеризуется тремя основными симптомокомплексами:

центральными нарушениями («антихолинергическим» синдромом и синдромом оглушения), нарушениями функции сердечно-сосудистой системы (гипертензивными и гипотензивными реакциями, аритмиями и блокадами),

судорожным синдромом (по типу эпилептических припадков).

Симптомы отравления в основном возникают через 2—3 ч после приема. Степень выраженности клинических проявлений интоксикации зависит от механизма действия антидепрессанта, принятой дозы и времени экспозиции отравления.

Внешний вид и осмотр больного

Выявление элементов «антихолинергического» синдрома, синдрома оглушения, судорожного синдрома (на догоспитальном этапе) и увеличение комплекса QRS более 0,12 сек всегда должно вызывать подозрение на отравление антидепрессантами. Следует помнить, что развитие комы и судорог без изменений на ЭКГ свойственны двум препаратам этой группы: амоксапину и флюоксетину.

«Антихолинергический» синдром

Ранним и доминирующим на всем протяжении интоксикации является «антихолинергический» синдром, который включает в себя

классические признаки синдрома оглушения (седацию, делирий, кому), сухую кожу и слизистые, мидриаз, тахикардию, отсутствие перистальтики кишечника, задержку мочеотделения. Часто регистрируют миоклонусы стоп, которые могут быть ошибочно приняты за начало развития судорожного синдрома, отравление литием или карбамазепином. Центральные нарушения характеризуются развитием психовегетативных и психовестибулярных расстройств (рушатся стены, переворачивается кровать), метаморфопсиями (нарушение «схемы тела») и быстро приводят к развитию сопора, при котором сохраняется периферический «антихолинергический» синдром.

Ухудшение функции сердечно-сосудистой системы

Проявляется нарушением проводимости в сердце, развитием аритмий, гипертензией (в ранней фазе действия, т. е. до 4—8 часов) и гипотензией (в поздней фазе действия, спустя 9—12 и более часов после отравления).

При отравлении препаратами стимулирующего действия (ингибиторами МАО и амитриптилином) определяется «адренергический» синдром: высокое артериальное давление, обусловленное увеличением сердечного выброса и общего периферического сопротивления (Афанасьев В. В., 1994; Великова В. Д., 1995),

бледность и влажность кожных покровов, умеренно расширенные зрачки, возбуждение*. Следует отметить, что делириозные расстройства сознания у таких больных характеризуются глубиной и резистентностью к терапии (Великова В. Д., 1995). По мере всасывания препарата и развития синдрома оглушения происходит трансформация «адренергического» синдрома в «антихолинергический»; давление снижается за счет редукции сердечного выброса и общего периферического сопротивления, центральные явления оглушения при этом нарастают.

При длительной экспозиции антидепрессантов (или при приеме больших их доз) определяют кому и глубокую гипотензию, при этом во всех случаях регистрируют выраженную тахикардию, мидриаз, сухие слизистые оболочки и отсутствие перистальтических звуков. Подобное сочетание клинических признаков получило название «альфа-адренолитического» синдрома. Качественной характеристикой этого синдрома является угрожающее снижение сердечного выброса, истощение энергетических ресурсов миокарда на фоне низкого периферического сопротивления сосудов. «Альфа-адренолитический» синдром при отравлении антидепрессантами является прогностически неблагоприятным.

Фазность трех типов изменений показателей системной гемодинамики («адренергический» синдром → «антихолинергический» → «альфа-адренолитический») происходит при развитии сопутствующего хинидино-подобного действия антидепрессантов, поэтому угроза возникновения аритмий имеет место на всем протяжении токсикогенной фазы отравления.

Совокупность кардиостимулирующего и хинидиноподобного действия может обуславливать сложные для коррекции нарушения ритма сердца и приводить к развитию желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков. Сочетание «альфа-адреноблокирующего» синдрома и хинидиноподобного действия усугубляет гипотензию, с развитием коллапса, особенно при изменении положения тела (Cassein N., 1983). Угроза развития коллапса также возникает и при переворачивании больного, поэтому все манипуляции (перестилание белья, рентгенографию, катетеризацию магистральных вен и т. д.) следует проводить крайне деликатно, стараясь не изменить положения больного в кровати.

Типичная ЭКГ при отравлении антидепрессантами включает синусовую тахикардию, уве-

личение интервала PR, Q-T и комплекса QRS. Часто определяют блоки проведения различного уровня и различной степени (блокаду правой ножки пучка Гиса, блокаду по типу Мобиц 1).

В токсикологической практике разработаны клинические и химико-токсикологические корреляции тяжести отравления антидепрессантами. Основным критерием тяжести состояния считают соотношение между концентрацией препарата в плазме более 1000 нг/мл (1 мг/л) и степенью расширения комплекса QRS более 0,1 с.

Расширение комплекса QRS более 0,12 с является предвестником жизнеопасных нарушений функции сердечно-сосудистой системы, маркером неврологических осложнений в виде судорог и внезапного развития комы (Olson K., 1990; Hulten B.-A., 1992). Исключение составляют доксепин и амоксапин, которые могут вызывать судороги и развитие комы без ЭКГ изменений. Увеличение комплекса QRS 0,16 с практически всегда сопровождается развитием жизнеопасной аритмии (веретенообразной и т. д.).

Развитие синусовой тахикардии при широком комплексе QRS и удлинении интервала Q-T создает условия для возникновения желудочковой экстрасистолии и желудочковых тахикардий. Развитие брадикардических аритмий сопровождается неблагоприятным прогнозом (Лужников Е. А., Савина А. А., 1988, Афонин Н. В., 1992).

Если в течение первых 6 ч после отравления у больного не развивается расширение комплекса QRS более 0,1 с, риск развития аритмий и судорог считают минимальным (Boehnert M. et al., 1985). По мнению того же автора, максимальный риск развития желудочковых тахикардий наступает после расширения комплекса QRS более 0,16 с.

При отравлениях легкой и средней степеней развивается умеренная гипотензия. При тяжелых отравлениях происходит развитие «симпатолитического» синдрома, который проявляется в снижении сердечного выброса. В крайне тяжелых случаях развивается кардиогенный шок и отек легких.

Судорожный синдром

Является частым осложнением отравлений антидепрессантами. Различают единичные и серийные судороги. Крайне опасным и прогностически неблагоприятным следует считать сочетание «антихолинергического» и судорожного синдромов, даже при отсутствии нарушений ритма

* При приеме ИМАО в терапевтических дозах самым частым осложнением являются гипертонические кризы (Авруцкий Г. Я. и др., 1974).

сердца. Такое сочетание приводит к нарушению терморегуляции и является основой для развития гипертермии, результатом которой является повреждение мозга, рабдомиолиз, почечная недостаточность и смерть.

Если в данном стационаре нет возможности провести химико-токсикологическое исследование биосред, а у больного есть анамнестические указания на отравление антидепрессантами, то прогностическими факторами отравлений антидепрессантами являются степень расширения QRS, судорожный синдром, глубина комы, глубина и длительность гипотензии, необходимость проведения ИВЛ. Этому мнению придерживается большинство клиницистов (Savina A. A., 1993; Ellenhorn M., Barceloux D., 1988; Olson K., 1990; Hulten B.-A. et al., 1992 и др.)

Таким образом, сердечно-сосудистые нарушения и центральные проявления токсического действия большинства антидепрессантов ле-

жат в основе танатогенеза при отравлении этой группой препаратов. Непосредственной причиной смерти являются: фибрилляция желудочков, кардиогенный шок, эпилептический статус с гипертермией. При подозрении на отравление антидепрессантами больной должен находиться в палате интенсивной терапии до тех пор, пока комплекс QRS не станет менее 0,1 с, при этом больной должен быть ориентирован в окружающей обстановке (Ellenhorn M., Barceloux D., 1988; Hulten B. A. et al., 1992, Goldfrank L., 1994).

Лабораторные исследования

Включают общий анализ крови, уровень электролитов, глюкозы, остаточный азот, мочевины, креатинин. Важным тестом является определение газов крови и КОС, рентгенография грудной клетки. Обязательно мониторное ЭКГ наблюдение и частое измерение температуры тела

Дифференциальная диагностика

Отравления антидепрессантами сопоставляют с отравлениями антихолинергическими соединениями (атропиноподобными препаратами), амфетаминами, кокаином (при гипертензивной фазе отравления), фенотиазинами, хлорохином (при гипотензивной фазе отравления), а также с лактат-ацидозом.

При отсутствии преморбидного фона соединения группы атропина не влияют на динамику ЭКГ и не расширяют комплекс QRS. Отправным пунктом дифференциальной диагностики является факт развития тахикардии. Антидепрессанты являются хронопозитивными ядами.

Центральный «антихолинергический» синдром при отравлении атропиноподобными средствами оказывается менее резистентным к лечению по сравнению с антидепрессантами (Великова В. Д., 1995). При отравлении кокаином и амфетаминами определяется умеренный гипергидроз, отсутствует расширение комплекса QRS. При отравлении фенотиазинами гипертензивная фаза отсутствует, с самого начала отравления развивается гипотензия. Отравление хлорохином также сопровождается развитием кардиотоксического эффекта при низком артериальном давлении за счет снижения ОПС.

Лечение

Принципы лечения включают:

- стабилизацию состояния больного,
- назначение препаратов антагонистов,
- проведение мероприятий по удалению яда,
- лечение последствий «антихолинергического» синдрома (токсической астении).

Стабилизация состояния больного направлена на обеспечение адекватного дыхания, лечение судорожного синдрома, нормализацию гемодинамики, борьбу с гипертермией и аритмией. Во многом этого достигают лечением антагонистами.

Назначение препаратов-антагонистов. Детям с центральным «антихолинергическим» синдромом назначают аминостигмин из расчета 0,01 — 0,02 мг/кг в вену медленно, предварительно разведя препарат 5% раствором глюко-

зы. Аминостигмин является препаратом выбора при отравлении антидепрессантами (Великова В. Д., 1995), он оказывает быстрое купирующее действие. Для профилактики рецидивов аминостигмин назначают в вену и в мышцу в той же дозе одновременно. Следует помнить об опасности развития брадикардии, поэтому аминостигмин лучше вводить методом титрования (небольшие дозы с четкими интервалами).

У коматозных больных обеспечивают доступ к вене (учитывая возможность возбуждения больного целесообразно ставить локтевой катетер). В условиях комы аминостигмин в мышцу не вводят, назначают только в вену, по 0,01 мг/кг, медленно, и следят за динамикой коматозного состояния, давлением и частотой пульса. Повторное введение аминостигмина осуществляют через 15—20 мин, в той

Отравление антидепрессантами									
Кома		Гипертензия		Гипотензия		Судорожный синдром		«Антихолинергический» синдром	
QRS > 0,12 с	QRS < 0,12 с	QRS > 0,12 с	QRS < 0,12 с	QRS > 0,12 с	QRS < 0,12 с	QRS > 0,12 с	QRS < 0,12 с	QRS > 0,12 с	QRS < 0,12 с
NaHCO ₃ , гемосорбция	аминостигмин 0,02 мг/кг с интервалом 20–30 мин, при неэффективности — гемосорбция	NaHCO ₃ + рибоксин 20 мг/кг, аминостигмин 0,01 мг/кг (NaHCO ₃ вводить отдельно)	аминостигмин 0,02 мг/кг	допмин до 10 мг/кг в мин + реополиглюкин 400 мл	волюмтерапия + норадреналин 0,12 мг/ч + реополиглюкин 400 мл	NaHCO ₃ + реланиум 0,2–0,5 мг/кг	реланиум 0,02–0,05 мг/кг + оксибутират натрия 100–150 мг/кг	NaHCO ₃ + рибоксин по 20 мг/кг + аминостигмин по 0,02 мг/кг (NaHCO ₃ вводить отдельно)	аминостигмин по 0,02 мг/кг

же дозе. Обычно его терапевтический эффект при отравлении антидепрессантами (амитриптилином) развивается через 2–5 мин. Следует отметить, что при интоксикации препаратами с высокой тропностью к гистаминорецепторам мозга (см. табл. 85) на выходе из комы может развиваться судорожный синдром. Поэтому в таких случаях аминостигмин комбинируют с реланиумом и снижают дозы каждого вещества в два раза.

Если у больного комплекс QRS превышает 0,12 с, аминостигмин противопоказан, даже если артериальное давление находится на уровне нормальных цифр! Его назначение может спровоцировать развитие фибрилляции и остановки сердца. В таких случаях вводят натрия гидрокарбонат, который в условиях отравления антидепрессантами является специфическим антагонистом, препятствующим развитию хинидиноподобного действия. Его назначают из расчета 1–2 мэкв/кг массы больного, вводят медленно (отдельно от других соединений) в вену. Повторяют введение каждые 10–15 мин до тех пор, пока pH мочи больного не достигнет уровня 7,45–7,55 (Ellenhorn M., Barceloux D., 1988; Olson K., 1990; Goldfrank L., 1994) (300,0 3% раствора NaHCO₃ содержат 148 мэкв Na). Вливания натрия гидрокарбоната создают алкалоз, при котором антидепрессанты связываются с белками плазмы и меньше проникают в ткани. К тому же вводимый Na⁺ может исправить угнетение Na⁺ каналов в миокарде, вызываемое антидепрессантами. При введении натрия гидрокарбоната на фоне ИВЛ последнюю проводят в режиме гипервентиляции.

При развитии судорожного синдрома назначают бензодиазепины (реланиум в/в из расчета от 0,2 мг/кг до 0,5 мг/кг, при их неэффективности производят повторные введения с интервалом в 15 мин); или комбинацию реланиума с оксибутиратом натрия. Последний вводят из расчета 100–150 мг/кг. Для предупреждения гипокалиемии к раствору оксибутирата натрия добавляют калия хлорид из расчета 1/10 от весового количества оксибутирата натрия (Маркова И. В., Шабалов Н. В., 1993). Если комбинация бензодиазепинов и оксибутирата не эффективна и происходит повторное развитие судорожного синдрома, назначают панкуроний (или другие антидеполяризующие миорелаксанты) в дозе от 0,06 до 0,1 мг/кг в виде болюса, переводят больного на ИВЛ. Поддерживающее введение проводят в дозе 0,01–0,02 мг/кг каждые 20–40 мин (Olson K., 1990). Следует помнить, что все мембранодепрессанты (в том числе и трициклические антидепрессанты) способны увеличивать глубину конкурентного блока, причем последний усиливает кардиотоксическое действие антидепрессантов. Вместе с тем назначение миорелаксантов является эффективной мерой защиты при острых отравлениях антидепрессантами, особенно при осложненном клиническом течении интоксикации (развитие гипертермии, рецидивов судорог, лактат-ацидоза).

Функциональным антагонистом антидепрессантов является рибоксин (Афанасьев В. В., 1994). Показано, что его назначение увеличивает как безопасность применения аминостигмина

Таблица 89

Возможный результат сочетания антидепрессантов с препаратами других групп

Препарат	ЧСС	АД	Тонус бронхов	Примечания
атропин	+	+/-	-	применяют как сопутствующее средство при идеовентрикулярном ритме
димедрол	+	-	-	противопоказан, т. к. понижает порог судорожной активности
прозерин	-	+/-	+/-	усиливает моторику кишечника и способствует эвакуации комплекса яд-сорбент
пентамин	+	-	-	при гипертензионном синдроме вводят методом титрования
антидеполяризующие миорелаксанты	+	-	+/-	показаны при развитии «серотонинового синдрома», при отравлениях блокаторами обратного захвата серотонина
изадрин	+	+	-	противопоказан, опасность аритмии
верапамил	-	-	-	при гипертензии и ригидности мышц

при широком комплексе QRS, так и длительность его действия (Лукин В. А., 1995). Более того, назначение рибоксина в комплексе с аминостигмином способствует нормализации биопотенциалов коры мозга и снижает такие последствия отравлений антидепрессантами, как токсическая астения, нарушение когнитивных функций и т. д. как в токсикогенной фазе отравления, так и в отдаленном периоде после нее (Лукин В. А., 1995).

Очень противоречиво отношение к использованию β -блокаторов при тахикардии у отравленных антидепрессантами. У них и без того снижен уровень катехоламинов, заблокированы α -адренорецепторы, и дополнительное блокирование β -рецепторов может резко ухудшить состояние больных (Krenzelok E., 1995). При мониторинге наблюдения в условиях кардиореанимации все же допускают их применение, но очень осторожно, предпочитая препараты с внутренней симпатомиметической активностью, например, пиндолол (вискен). Детям его назначают внутривенно из расчета 0,2 мг/(кг·сут) в 3—4 введения. Препараты же, нарушающие проводимость и обладающие мембраностабилизирующим действием (хинидин, лидокаин) — противопоказаны!!

Полезно раннее назначение антибиотиков для предупреждения пневмонии на фоне застойных явлений в легких и гиповентиляции.

Для снятия гипертермии, в том числе при «серотониновом синдроме», производят осторожное охлаждение больного. В случае выраженной и длительной гипертермии, которая не поддается терапии обычными средствами и сопровождается судорожным синдромом,

назначают антидеполяризующие миорелаксанты, интубируют больного и переводят его на ИВЛ.

Предлагаем алгоритм врачебной тактики при отравлении антидепрессантами* (на стр. 203).

Удаление яда

После стабилизации состояния больного и назначения препаратов — антагонистов осторожно промывают желудок. Назначение рвотных средств или рефлекторное вызывание рвоты противопоказано из-за опасности развития судорожного синдрома. Больным назначают активированный уголь, учитывая снижение моторики кишечника, которое развивается при этом типе отравления, энтеросорбент любого типа целесообразно назначать со слабительными. В качестве средства, усиливающего моторику кишечника и тем самым способствующего эвакуации яда и сорбента, рекомендуют церукал или мотилиум. Многократное назначение сорбентов нуждается в подтверждении.

Считают, что эфферентная терапия при отравлении антидепрессантами эффективна только при коротком времени экспозиции на догоспитальном этапе в условиях токсиколого-гемосорбционной бригады (Однопозов В. А., устное сообщение, 1989), т. к. большой объем распределения этих препаратов и высокая степень связывания с белками плазмы делают диализ и гемосорбцию в поздние сроки отравления не эффективными (Olson K., 1990).

При лечении отравленных антидепрессантами назначают разные лекарственные средства, возможные результаты этого представлены в таблице 89.

* Все препараты вводят в вену.

Особенности клинического течения интоксикации, на которые следует обращать внимание в токсикогенной и соматогенной фазах отравления антидепрессантами

Токсикогенная фаза

Антидепрессанты являются хронопозитивными ядами, при отравлении которыми последовательно формируются и переходят друг в друга три синдрома: «адренергический» — «антихолинергический» — «альфа-адреноблокирующий».

При внешнем осмотре больного следует оценить клиническую картину автономного «медиа-торного» синдрома, обеспечить мониторинг наблюдение ЭКГ (комплекс QRS 0,12 с является маркером судорожного синдрома, комплекс QRS

0,16 с — предвестник жизнеопасных аритмий), измерять температуру тела. Натрия гидрокарбонат устраняет хинидиноподобное действие антидепрессантов (расширение комплекса QRS). При расширении комплекса QRS до 0,11 с — вводить аминостигмин.

При лабораторном обследовании контролировать КОС, электролиты плазмы; провести химико-токсикологический анализ биосред.

Соматогенная фаза

Лечение осложнений (пневмонии, токсической астении, когнитивных нарушений).

2. Отравления транквилизаторами

Мепротан (андаксин, мепробамат), хлордiazепоксид, элениум, либриум), сибазон (дiazепам, седуксен, валиум, реланиум), назепам (оксазепам, тазепам), нитразепам (эуноктин, триоксазин), мезапам (рудотель), альпразалам (ксанакс)

Общие положения

Транквилизаторы являются малотоксичными препаратами, но отравления ими встречаются часто как у взрослых, так и у детей в связи с большой доступностью и широким использованием этих препаратов.

Группа бензодиазепинов (БЗ) стала особенно популярной после сообщения Н. Gestaut с соавт. в 1965 о способности этих препаратов купировать большие судорожные припадки при эпилепсии. В настоящее время в мире насчитывается около 30 активных БЗ. Эти препараты применяют практически во всех областях меди-

цины, постоянно появляются новые вещества (например, группа цисклопиролонов).

В связи с тем, что недiazепиновые транквилизаторы отошли в клинической практике на второй план, отравления ими встречаются редко, но тем не менее они характеризуются затяжным течением и могут приводить к летальному исходу (мепробамат). К транквилизаторам относятся и некоторые центральные холинолитики, которые в настоящее время имеют ограниченное применение (амизил, метамизил).

Эпидемиология отравлений бензодиазепинами

Несмотря на большую частоту отравлений (БЗ занимают первое место среди отравлений препаратами депримирующего действия), смертельные исходы при приеме только этих веществ крайне редки. Опасность представляют смешанные интоксикации, среди которых доминируют комбинации БЗ+этанол; БЗ+антидепрессанты; БЗ+нейролептики. Следует отметить ятрогенные передозировки БЗ, особенно частые при введении этих препаратов в вену в домашних условиях (наркологической кооперативной службой).

Подростки применяют БЗ в качестве заменителей этанола, причем с подобной целью зарегистрирован прием около 30 таблеток в день

(Deng G. F., личное сообщение, 1996). Из препаратов с наибольшей реализацией в торговой сети отмечают diaзепам и хлордiazепоксид — отравления ими встречаются чаще всего. На третьем месте в зарубежных странах стоит лоразепам.

В некоторых странах решением правительства БЗ классифицированы в качестве опасных препаратов (Dangerous Drugs), для получения которых необходим рецепт и детальные рекомендации пациенту (Chen-Chang Yang et al., 1996).

В таблице 90 представлена современная классификация транквилизаторов бензодиазепиновой и других групп.

Фармакокинетика

Особенностью фармакокинетики транквилизаторов, особенно соединений группы БЗ, является крайне низкое выведение этих препаратов с мочой, очень медленный клиренс (кроме празепама) и высокая степень связывания с белками плазмы. Более того, в результате биотрансформации многие БЗ образуют активные метаболиты, которые оказывают депримирующее действие. Объемы распределения молекул основного вещества небольшие, однако вместе с

метаболитами БЗ формируют весьма значительные объемы распределения, что необходимо учитывать при проведении лечения методами эфферентной терапии.

В таблице 91 представлены основные показатели кинетики некоторых транквилизаторов.

Транквилизаторы хорошо растворимы в липидах, быстро всасываются из желудочно-кишечного тракта (в среднем вся группа — за 1—3 ч).

Всасывание мепротана происходит быстро, максимальная концентрация в крови наблюдается через 1—2 ч после приема, затем следует медленное снижение концентрации. Период полувыведения мепротана из крови взрослого человека составляет 6,4—16,6 ч. Выведение его и

Таблица 90

Классификация транквилизаторов различных химических групп

Группа, препарат	Торговое название	Равноэквивалентные (седативные) дозы в мг для взрослых
<i>производные БЗ</i>		
хлосепид (хлордиазепоксид)	элениум, либриум	25
сибазон (диазепам)	валиум, седуксен, реланиум	10
оксазепам	тазепам, назепам, серакс	30
флюнитразепам	рогипнол	?
флюразепам	далман	20
лоразепам	ативан	2
темазепам	ресторил	60
альпразолам	ксанакс	1
празепам	центракс	20
триазолам	галцион	0,5
клоназепам	клоперин	1,5
мидазолам	версед	0,03—0,04 мг/кг — в/м
меzapам	рудотель	30
нитразепам	эуноктин	10
<i>пиперидиндионы</i>		
<i>глютетимид</i>	ноксирон, дориден	500
<i>хиназолины</i>		
метаквалон	ортонал, мотолон	300
буспирон	буспар	5
<i>карбаматы и бромосодержащие соединения</i>		
мепротан	андаксин, мепробамат	400
бромизовал	бромурал	300

Таблица 91

Характеристика некоторых транквилизаторов по показателям их фармакокинетики у взрослых (данные из различных источников)

препарат	f (%)	выведение с мочой (%)	связь с белками плазмы (%)	клиренс мл/(мин · кг)	Vd (л/кг)	T _{0,5} (ч)	АМ	ЕС (седативная)	CL
клоназепам	98	< 1	86	1,5	3,2	25—39	нет	5—70 нг/мл	> 100 нг/мл
сибазон	10	< 1	98	0,38	1,1	26—53	да	до 600 нг/мл	> 1000 нг/мл
альпразолам	?	1	—	10	0,1	10	да	0,02—0,06 мг/л	0,1—0,4 мг/л
лоразепам	93	< 1	91	1,1	1,3	14	нет	до 0,002 мкг/мл	0,003—0,006 мкг/мл
мидазолам	44	56	95	6,6	1,1	1,9	да	0,08—0,25 мг/л	1—1,5 мкг/л
нитразепам	78	< 1	87	0,86	1,9	26	да	0,04—0,12 мкг/мл	> 0,2 мкг/мл
назепам	97	< 1	98	1	0,6	5—10	нет	?	?
празепам	?	0	—	140	14	1,3	?	0,01—0,04 мг/л	?
триазолам	40	2	90	5,6	1,1	1,5—3	да	4—5 нг/мл	?
темазепам	91	< 1	97	1,0	0,9	11	±	0,3—0,9 мг/л	> 1 мг/л
флумазенил		< 1	50	17	1,0	0,9	нет	> 5 нг/мл	?
мепротан	50	10	20	?	0,65	11	да	10—20 мг/л	50—140 мг/л
ноксирон	?	< 2	50	?	2,7	12	нет	2—12 мг/л	20—30 мг/л
бромизовал	?	1	?	?	?	10—20	да	10—20 мг/л	30—40 мг/л
буспирон	60	1	95	?	43	2—3	да	0,0009—0,01 мг/л	?
метаквалон	?	< 1	80—90	?	6,0	19	да	< 1,5 мг%	> 3 мг%

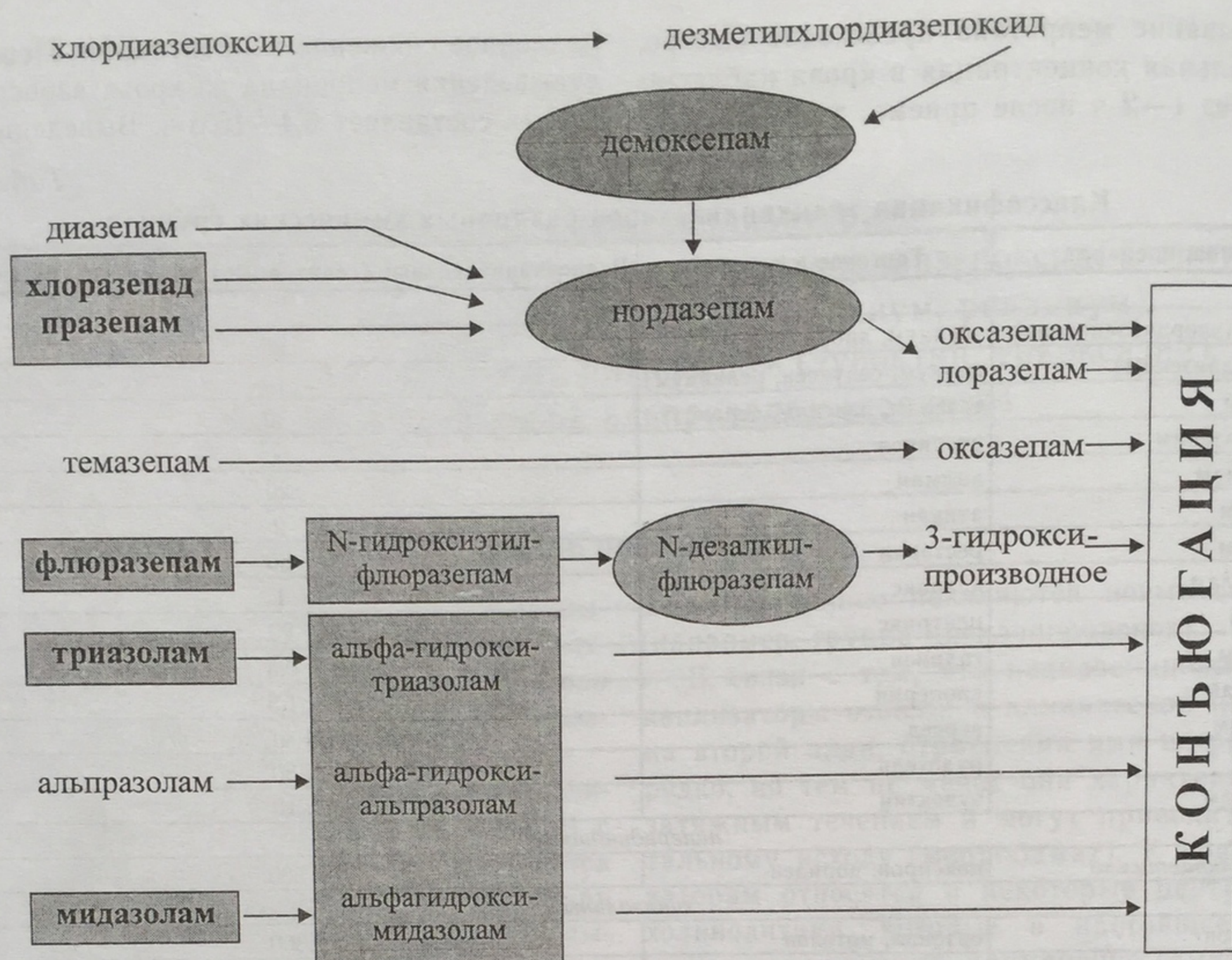
f — биодоступность

АМ — наличие активного метаболита

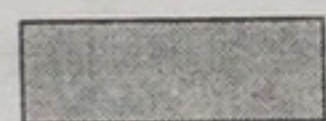
ЕС — терапевтические концентрации препарата в плазме

CL — токсические концентрации препарата в плазме

? — данные не обнаружены.



Условные обозначения:



— короткоживущие соединения ($T_{0.5}$ до 6 ч)



— длительноживущие соединения ($T_{0.5}$ более 24 ч)

без рамок

— соединения, $T_{0.5}$ которых находится в пределах 6-24 ч и выше

Стрелками показаны основные пути биотрансформации

Рис. 14. Биотрансформация и периоды полувыведения основных бензодиазепинов и их метаболитов.

неактивных продуктов его метаболизма (гидроксицепама, глюкуронидов) почками начинается через 30 мин после приема и заканчивается через сутки. Производные бензодиазепинов являются более стойкими препаратами. Так период полувыведения диазепама — 26—53 ч. Установлена зависимость его судьбы от возраста и функционального состояния печени: период полувыведения диазепама у здоровых 20-летних мужчин составлял 20 ч., а при циррозе печени он увеличен более чем в 2 раза (Klotz U. et al., 1975). По мнению ряда авторов, отравления хлорзепидом у таких детей протекают тяже-

ло и дают большой процент смертельных исходов. Следует отметить, что дети младшего возраста более устойчивы к нему в сравнении с более старшими детьми: с увеличением возраста уменьшается количество вещества на 1 кг массы тела, вызывающее определенную степень интоксикации (Михельсон В. А. и др., 1974, Осипова С. В., 1977).

Побочные эффекты и острые отравления отмечены и в практике лечения альпразоламом (ксанаксом) — бензодиазепиновым препаратом, отличающимся низкой токсичностью, применяемым при панических состояниях и агора-

фобии у детей и взрослых (Хейбрехтс И., 1994). Альпразалам выделяется среди бензодиазепинов сочетанием транквилизирующего и антидепрессивного действия.

В целом следует заметить, что новые производные БЗ по токсическому действию и клиническим признакам его проявления являются одинаковыми с диазепамом и другими основными препаратами группы. Это неудивительно, т. к. метаболизм различных БЗ имеет общие механизмы, происходит в печени с образованием многих, общих для группы, промежуточных продуктов.

На рис. 14 представлены пути метаболических превращений основных БЗ. Рисунок дает представление об основных промежуточных

продуктах у препаратов этой группы, что имеет важное токсикологическое и судебно-медицинское значение, т. к. определяемые хроматографически в моче БЗ выводятся в основном в виде метаболитов.

Куда большую настороженность должны вызывать сочетанные отравления БЗ с другими психотропными средствами, этанолом, сердечными гликозидами. При таких отравлениях черты токсичности второго яда могут быть «замаскированы» действием БЗ, проявляться внезапно и быть жизнеопасными (гипотермия, гипогликемия, аритмия). При неосторожном внутривенном введении БЗ может быстро развиться гипотензия, остановка дыхания и сердца.

Клиническая картина отравления мепротаном (мепробаматом)

Подобно БЗ, отравления мепротаном в изолированном виде встречаются редко, однако токсичность самого препарата и, вероятно, особенности токсикокинетики не позволяют считать отравление им легким.

В клинической картине также имеет место развитие синдрома оглушения. Однако, по сравнению с БЗ, здесь есть различия. Из всей группы транквилизаторов мепротан единственный способен вызывать развитие эйфории (Jacobsen D. et al., 1984), которая на ранних этапах интоксикации проявляется ее элементами: больные производят впечатление пьяных без характерного запаха в выдыхаемом воздухе. Вторым отличием мепротана от БЗ является способность этого препарата вызывать быстрое снижение артериального давления. По данным ряда авторов, при отравлении мепротаном это более выражено, чем при интоксикации барбитуратами, поэтому сердечно-сосудистый коллапс часто предшествует угнетению дыхания и психической депрес-

сии и может быть причиной смерти (Blumberg A. et al., 1959). Такая картина была описана несколькими авторами, и ее развитие они связывают с влиянием мепротана на сосудодвигательный центр. При дальнейшем развитии синдрома угнетения может иметь место психомоторное возбуждение, галлюцинации, судорожный синдром. Тяжелая степень интоксикации сопровождается развитием сопора (комы) с элементами психомоторного возбуждения, выраженной длительной резистентной к лечению гипотензией, тяжелой тахикардией, развитием шока, отека легких, фатальной аритмии.

Интоксикации мепротаном вызывают развитие осложнений со стороны легких в виде ателектаза, пневмонии.

Очень важно помнить, что рецидивы интоксикации могут возникать из-за наличия конгломератов таблеток, которые не удаляются во время промывания желудка, и впоследствии их содержимое всасывается.

Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика

Без особенностей: применяют рутинные клиничко-биохимические исследования. Однако следует отметить, что у больных с большим количеством подкожной жировой клетчатки и у лиц пожилого возраста отравления транквилизаторами могут быть не тяжелыми, но длительными. Поэтому необходимо проводить

тщательную аускультацию (и при необходимости — рентгенографию) легких, чтобы не пропустить возникновение гипостатической пневмонии.

При химико-токсикологическом исследовании в моче определяют продукты 1,4-бензодиазепина.

Лечение

Принципы лечения включают следующую последовательность мероприятий:

1. Стабилизацию состояния больного, обеспечение адекватного дыхания и гемодинамики.

2. Промывание желудка, проведение энтеросорбции.

3. Проведение дезинтоксикационной терапии:

3.1. Гемодилюции и форсированного диуреза.

3.2. Проведение хирургической детоксикации (гемосорбции, диализа и других методов эфферентной терапии).

4. Назначение антидота флюмазенила при отравлении бензодиазепинами.

5. Осуществление симптоматической терапии, борьба с осложнениями.

После первичной стабилизации состояния больного приступают к промыванию желудка. При отравлении хлорзепидом (элениумом) желудок промывают несколько раз, т. к. препарат выделяется слизистой оболочкой желудка и вновь всасывается в кровь. При отравлении мепротаном желудок промывают с особой тщательностью, желательнее через толстый зонд, с применением энтеросорбентов. Мепротан способен образовывать плотные конгломераты различных размеров. Описано несколько случаев отравлений мепротаном, которые, несмотря на проводимое лечение, включая тщательное промывание желудка, закончились летальным исходом, и на секции в полости желудка были обнаружены конгломераты препарата (Schwartz H. et al., 1976). Е. Jenis с соавт. (1969) привел аналогичный случай отравления, когда вес «мепротаматного конгломерата», извлеченного из желудка, составил 25 г. Конгломераты могут заноситься водой в тонкий кишечник или фиксироваться на складках стенок желудка. Поэтому если при отравлении мепротаном, после (или во время) процедуры промывания, больной продолжает «загружаться», целесообразно выполнить следующие мероприятия:

- эндоскопию (возможность извлечения конгломератов эндоскопом)
- энтеросорбенты + слабительные
- лаваж кишечника.

Вслед за первым промыванием желудка через зонд вводят солевое слабительное и делается очистительная клизма.

С целью снижения концентрации яда в плазме крови и тканях вводят плазмозаменители, а также проводятся такие мероприятия, как гемодилюция (особенность которой при отравлении мепротаном заключается во введении растворов с высокой осмолярностью для увеличения осмотического трансмембранного градиента и перехода мепротана из ткани в кровь), форсированный диурез, перитонеальный диализ, гемодиализ, заменное переливание крови. У мепротана объем распределения невелик (0,75 л/кг), связь с белками тоже небольшая (всего до 20%), поэтому названные методы, а также гемоперфузия, способны за 4 часа удалить 40—50% циркулирующего в крови веще-

ства, вместо 24% без этих процедур (Cutler R. et al., 1987).

Бензодиазепины относятся к недиализабельным веществам, у них высокая степень связывания с белками крови (у хлорзепида 86—93%, у сибазона 90%), поэтому ни форсированный диурез, ни гемодиализ или гемоперфузия не увеличивают их элиминацию из организма (Cutler R. et al., 1987), в связи с чем отравление может быть длительным и приводить к развитию не только материальной, но и функциональной кумуляции токсических эффектов и в конечном счете к инвалидизации больного (это особенно относится к феназепаму).

Учитывая, однако, наличие в крови патологических продуктов тканевого метаболизма и метболитов БЗ, утяжеляющих картину интоксикации, а также выявление в диализате хлорзепида при более длительном гемодиализе (Hugwisch B., 1974), следует рекомендовать указанные мероприятия для лечения отравления различными группами транквилизаторов.

Таким образом, при отравлении БЗ гемодилюцию проводят в составе инфузионной терапии, при развитии гипотензии назначают плазмозаменители, при неэффективности последних применяют вазопрессоры.

Хотя внутривенное введение мезатона или норадреналина мало или совсем не влияет на артериальное давление при отравлении мепротаном, оно в ряде случаев снимает сопутствующую нежелательную тахикардию. Для поддержания артериального давления производят повторное введение кровезаменителей или переливание крови; очень эффективен ангиотензин (Осипова С. В., 1977).

В последние годы получены сведения о благоприятном действии пираретама при отравлении бензодиазепинами. Назначение пираретама в ранней токсикогенной фазе отравления уменьшает проявления токсической астении, а в соматогенной фазе — способствует сохранению когнитивных функций у подростка (Лукин В. А., 1995). Взрослым препарат назначают в вену по 10,0 мл 20% р-ра (болюс) с последующим переходом на поддерживающее введение.

С начала 90-х годов получил распространение флумазенил (Ro 15—1788) — избирательный антагонист бензодиазепиновых рецепторов. Он предупреждает или снимает практически все эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов (диазепама, нозепама, мезапама, нитразепама, феназепама, хлордиазепоксида и др.), связанные с возбуждением этих рецепторов: седацию, сонливость, угнетение рефлексов, мышечную релаксацию, противотревожное действие и др. Флумазенил оказался эффективным

как в случаях передозировки и острого отравления бензодиазепиновыми транквилизаторами или даже при подозрении на них (Spivey W. et al., 1993; Clark R. et al., 1995), так и для устранения симптомов, оставшихся у больных после прекращения хронического приема этих препаратов (Morton S., Lader M., 1992).

Флумазенил является слабым основанием, при биотрансформации образует два не аффинных к бензодиазепиновым рецепторам метаболита. $T_{0,5}$ и V_d флумазенила составляют 53 мин и 1,06 л/кг соответственно. Связь с белками не превышает 50—60%. Препарат элиминирует по законам кинетики 1-го порядка, и длительность его действия зависит от дозы и элиминации бензодиазепаина.

Считают, что 1,5 мг флумазенила оккупирует 50% рецепторов, а 15 мг препарата полностью «закрывает» бензодиазепиновую часть ГАМКергического рецептора (Howland M., 1994). При отравлении БЗ флумазенил в средней дозе 1 мг восстанавливает сознание больных, устраняет БЗ амнезию на 85%. Большинство больных реагируют на дозы от 0,6 до 1 мг. Назначение препарата со скоростью 1 мг в мин позволяет избежать симптомов «быстрого пробуждения», таких как возбуждение, дезориентация, эмоциональная лабильность, тахикардия, рвота. Наиболее неблагоприятным следует считать судорожный синдром, возникающий в ответ на введение флумазенила. Среднее время пробуждения при отравлении БЗ составляет 20—120 мин. При изучении более 738 случаев применения флумазенила в дозах от 0,2 до 5 мг (в двойном слепом исследовании) E. Geller с соавт. (1991) установили, что развитие судорожного синдрома наблюдается при введении высоких его доз болюсом. Окончательные рекомендации к применению этого препарата выглядят следующим образом:

1. Флумазенил следует вводить только после мероприятий по стабилизации состояния больного.
2. Препарат эффективен только при отравлении БЗ (отравления наркотиками, антидеп-

рессантами, этанолом являются противопоказанием к его назначению).

3. Назначение препарата должно производиться небольшими титрованными дозами.

4. При отравлении БЗ флумазенил противопоказан, если имеются сведения о судорогах (или их эквивалентах) в анамнезе.

При затруднении дыхания ребенка следует перевести на ИВЛ. В более легких случаях достаточно оксигенотерапии.

При психомоторном возбуждении, судорогах помощь отравленному ребенку усложняется; для купирования возбуждения может быть рекомендован оксибутират натрия, а при отсутствии эффекта — противосудорожные других групп, в наиболее тяжелых случаях при управляемом дыхании — миорелаксанты периферического действия.

Учитывая большую частоту осложнений со стороны легких у отравленных, следует внимательно следить за их состоянием, проводя соответствующую профилактику (Осипова С. В., 1977).

После ликвидации острых проявлений интоксикации транквилизаторами следует обратить внимание на длительные нарушения центральной и вегетативной нервной системы, проявляющиеся в ухудшении мышления, памяти, успеваемости в школе; нарушениях функций желудочно-кишечного тракта, печени, почек, иммунной системы. Есть даже рекомендации в течение года после перенесения острой интоксикации транквилизаторами не проводить прививки от инфекционных заболеваний в связи с неэффективностью последних (Лосев С. Н., 1987).

Сочетание БЗ с препаратами других групп в целом не лимитировано. При совместном применении важно помнить время наступления максимальной концентрации БЗ, вводить препараты следует медленно, в большом объеме растворителя, при возможных потенцирующих эффектах дозы ингредиентов комбинации рекомендуется снижать (см. табл. 92).

Особенности токсикогенной и соматогенной фаз отравления, на которые следует обратить внимание

В ранней токсикогенной фазе отравления группа БЗ способна вызывать черты «холиномиметического» синдрома, по мере развития оглушения элементы этого синдрома проходят.

Токсикогенная фаза

1. При внешнем осмотре больного обратить внимание на выраженность синдрома оглушения, его стадию, и сопоставить результаты ос-

мотра больного с временем экспозиции яда. При отравлении мепротаном тщательно промыть желудок (с применением сорбента в первой порции промывных вод), проводить тщательную аускультацию легких.

2. С целью профилактики ментальных нарушений в раннюю токсикогенную фазу необходимо назначать пиратам в насыщающих и поддерживающих дозах.

Таблица 92

Возможные результаты применения различных фармакологических средств на фоне интоксикации бензодиазепинами (на примере сибазона)

Препарат	ЧСС	Тонус бронхов	АД	Примечание
Атропин	+	—	±	Устранение «вагусных» эффектов БЗ.
Прозерин	±	±	±	Изменение ЧСС, тонуса бронхов и АД в зависимости от исходной активности холин- и адренергических систем.
Пентамин	+	—	++	Потенцирование гипотензивного действия пентамина.
Адреналин	++	—	++	Увеличение АД, тахикардия.
Анаприлин	—	+	—	Развитие брадикардии, гипотонии.
Аминазин	+	—	---	Выраженная гипотония, усиление седативного действия аминазина.
Галоперидол	+	—	—	Гипотония, усиление антипсихотического действия галоперидола.
Натрия оксибутират	±	±	±	Усиление гипнотического действия оксибутирата натрия и повышение его судорожного порога. Увеличение опасности остановки дыхания.
Димедрол	+	—	—	Усиление снотворного эффекта димедрола и повышение его судорожного порога.
Промедол	—	+	—	Опасность остановки дыхания.
Галантамин	±	±	±	Усиление холинергических эффектов галантамина.
Аминостигмин	—	+	---	Опасность брадикардии.

(+) — увеличение, (—) — снижение, (±) — эффект непредсказуем.

Соматогенная фаза

1. Проводить лечение осложнений (пневмонии, ателектаза, токсической астении), контроль картины крови (анемия), функций почек (мочевой синдром в течение 1—2 недель), функций печени (резидуальная токсическая гепатопатия у 65,1% реконвалесцентов в течение 6—9 месяцев после тяжелых отравлений) и других функций организма (Лосев С. И., 1987).

С. И. Лосев (1987) в период последствий у детей с перенесенной диффузной токсико-гипоксической энцефалопатией в 95,5% наблюдал морфофункциональные изменения ЦНС: длительностью от 3 до 6 месяцев после интоксикации средней степени тяжести и от 9 до 12 и более месяцев после тяжелого отравления. Автор считает необходимым последующее диспансерное наблюдение таких детей, с отводом от прививок сроком до года после тяжелых отравлений БЗ вследствие угнетения иммунитета.

3. Отравления производными фенотиазина — седативными нейролептиками

Аминазин (ларгактил, хлорпромазин), пропазин (промазин, верофен), левомепромазин (тизерцин, синагон, нозинан), прохлорперазин (компазин), азофенотиазин (протипендил)

Общие положения

В основном нейролептики — производные фенотиазина — относятся к группе «седативных нейролептиков» (СН). Однако СН преимущественно являются фенотиазины с алифатической цепью в 3-м положении, фенотиазины с циклической структурой (пиперазиновым или пиперидиновым кольцом) преимущественно вызывают антипсихотический эффект. Отравления ими рассмотрены в главе «Антипсихотические нейролептики».

Все нейролептики являются конкурентными антагонистами ряда медиаторов: норадреналина, ацетилхолина, серотонина, гистамина, дофамина. Поэтому при передозировке и отравлениях нейролептиками отмечают блокаду многочисленных синапсов в центральной и периферической нервной системе.

Совокупность всех вызываемых ими нарушений функций может быть представлена тремя основными группами:

- побочные и токсические эффекты, субъективно не оцениваемые больными, — эозинофилия, увеличение СОЭ, повышение трансаминазной активности,

- побочные и токсические эффекты, сопровождающиеся развитием чувства дискомфорта у больных, — тахикардия, аритмия, поносы, запоры, нарушения зрения, сухость во рту, головкружение, фотосенсибилизация и т. д.

- жизнеопасные побочные и токсические эффекты, которые требуют оказания квалифицированной медицинской помощи при острой передозировке препарата: нарушение сознания, синдром оглушения, нарушение гемодинамики, экзотоксический шок, экстрапирамидные и дру-

гие неврологические расстройства (судорожный синдром), нарушения водно-электролитного баланса и КОС (гипертоническая гипергидратация, ацидоз), рабдомиолиз, агранулоцитоз, гемолитическая анемия.

В современной клинической практике СН применяют для купирования психомоторного возбуждения, в качестве противорвотных средств, для потенцирования наркоза и анальгезии, в качестве антигипертермических средств в составе литических смесей. Отравления детей в основном происходят в результате случайного приема таблеток или драже при их небрежном хранении. Реже наблюдают отравления в результате передозировки препарата или его приема с суицидными целями.

Описаны (Buck M., Blumer J., 1991) эпизоды остановки дыхания у девочки 2 мес. и ее старшей сестры после приема коктейля, содержащего прометазин и аминазин. Они возникали каждые 15—20 мин. и прекратились через 72 часа.

Токсическими считаются дозы аминазина порядка 1 мг/кг, смертельными — 15 мг/кг. Дети очень чувствительны к препаратам этой группы. Описана смерть ребенка 3,5 года после приема 0,125 г и ребенка 2 лет, принявшего 0,025 г аминазина (1—7 таблеток). Абсолютной смертельной его дозой можно считать 0,3 г, а для взрослых — 2,0 г. Вместе с тем индивидуальные различия в чувствительности очень велики. Известно выздоровление взрослых людей после приема 7,0 г аминазина и смерть после приема 0,5 г.

Низкая выносимость к аминазину отмечена у детей с дегидратацией, заболеваниями печени и почек.

Фармакокинетика

Аминазин хорошо растворяется в воде и липидах, он быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимум концентрации в крови достигается через 2—4 ч после приема. При ис-

пользовании терапевтических доз часть препарата выводится с фекалиями, часть с мочой. Время полувыведения препарата равно 6—12 ч (в зависимости от состояния функции печени).

При приеме очень больших доз выведение растягивается до 6 дней. Следует учесть, что действие препарата может сохраняться даже после почти полного его выведения из организма.

В табл. 93 представлены элементы фармакокинетики аминазина и хлорпротиксена.

Препараты этой группы циркулируют в составе enteroгепатического цикла, биотрансформация фенотиазинов происходит в печени, метаболиты (и в незначительном количестве исходные продукты) выводятся печенью и почками. В результате длительность эффекта зависит от трех факторов: действия исходной молекулы, enteroгепатической циркуляции и активности метаболитов. Основными путями биотрансформации являются:

- гидроксирование одного или обоих ароматических колец;
- окисление атома серы в гетероцикле в сульфоксид или сульфон (например, у аминазина: аминазинсульфоксид, десмонетилпромазинсульфоксид, или дисульфоксид у тиоридазина);
- N-дезалкилирование по атому азота или боковой цепи.

С мочой выводятся оксипроизводные препаратов.

Определение метаболитов имеет большое значение для химико-токсикологической диагностики отравлений (см. приложение «Химико-токсикологическая диагностика», II том).

Таблица 93

Фармакокинетика фенотиазинов с алифатической цепью и тиоксантенов
(на примере аминазина и хлорпротиксена)

Препарат	pK	ЕД (в сутки) (мг)	ЕС (мг/л)	Стах (ч)	Ас ₂₄ (%) выведения	Связи с белками (%)	Vd (л/кг)	T _{0,5} (ч)	LD ₁₀₀ (г)	LC ₁₀₀ (мг/л)
аминазин	9,3	75—300 (до 2 г)*	0,01—0,5, дети до 0,08	3	20—70** 1*** 5****	20—30	14—20	7—120 (15—30)	0,3 для детей, > 2,0 для взрослых	0,5—2,0
хлорпротиксен	8,8	75—200 (до 600)*	0,01—0,3	4	30** 40****	40	10—20	8—12	0,2 для детей 1,0 для взрослых	0,4—0,8

* дозы для психических больных (взрослые); ** в виде конъюгатов; *** в неизмененном виде; **** с калом.

Механизм токсического действия

Рассматриваемые препараты относятся к группе психолептиков, оказывающих адренолитическое, симпатолитическое, холинолитическое, антисеротониновое и в меньшей степени антигистаминовое действие, а поэтому блокирующих проведение импульсов в восходящей возбуждающей системе, представленной моноаминергическими, серотонинергическими, холинергическими и другими нейронами. К тому же эти вещества способны подавлять энергетический обмен в тканях, угнетая ферменты дыхательной цепи, в том числе цитохромоксидазу, а также АТФазу, карбоангидразу, дегидрогеназы и пр.

Клинически такое многогранное воздействие на медиаторные системы проявляется нарушением работы многих функциональных систем. В ЦНС они способны вызвать нейролептический синдром (с чем связано название группы) в виде угнетения, экстрапирамидных и диэнцефальных расстройств.

Сердечно-сосудистая система — парез терминального отдела сосудистого русла, отрицательный инотропный эффект, нарушения ритма сердца, тахикардия, в тяжелых случаях — раз-

витие синдрома малого выброса и экзотоксического шока.

Система дыхания — нарушения вентиляции, которые регистрируются более чем у 30 % больных (Лужников Е. А., 1988) и являются многофакторными по природе своего возникновения. В первую очередь они связаны с полимедиаторным центральным депримирующим действием СН, со снижением реологических свойств мокроты и нарушением муко-цилиарного клиренса, возможно и с изменением диффузионно-перфузионных отношений и негазообменных функций легких.

Водно-электролитный обмен — высокие (даже однократно вводимые дозы) аминазина способны увеличить секрецию антидиуретического гормона, задержать выведение Na⁺, тем самым увеличить экстрацеллюлярный объем, что в конечном счете сопровождается задержкой жидкости в организме и развитием гипертонической гипергидратации (Хашен А., Шейх А., 1979). Развитие дисгидрии сопровождается дальнейшими нарушениями ионного баланса и в первую очередь по K⁺, Cl⁻, HCO₃⁻ и Ca⁺⁺.

Нарушения гормонального статуса — проявляются в гиперпролактинемии (Шамбах., 1990), в нарушении соотношения гормонов в системе ГГАС (Пашнина М. М., 1993); СН (аминазин) способны также снижать секрецию инсулина.

Другие нарушения функциональных систем — проявляются в виде токсического гепатита, дискразий крови и т. д.

Совокупность представленных нарушений проявляется в клинической картине отравления фенотиазинами. Развитие интоксикации характеризуется синдромом оглушения, при котором происходит постепенная смена фаз процесса из-за воздействия фенотиазинов на различные медиаторные системы. Так, при отравлениях

средней степени тяжести регистрируется «антихолинергический» синдром (см. ниже) при дальнейшем развитии интоксикации формируется «альфа-адренолитический» синдром, который переходит в экзотоксический шок. Следует отметить, что фенотиазины вызывают глубокую блокаду альфа-адренорецепторов терминального отдела сосудистого русла, с чем связана его резистентность к проводимому лечению (потеря чувствительности к вазопрессорам). Также необходимо помнить о возможности возникновения судорожного синдрома и элементов экстрапирамидных нарушений, поскольку фенотиазинам присущи гистаминолитическое и дофаминолитическое действие.

Клиническая картина отравления

Отравление развивается лишь через 6 и даже через 30 ч после приема таблеток. При отравлении очень большими дозами возможно и более быстрое начало интоксикации. Поскольку аминазин и его аналоги обладают местнораздражающим действием, очень типично появление в начале отравления чувства тяжести в подложечной области, тошноты и рвоты. В дальнейшем рвотный рефлекс подавляется, и рвоту вызвать не удастся даже специальными средствами.

В клинике отравления аминазином можно выделить два основных синдрома, позволяющих различать 2 типа течения интоксикации: отравления с преобладанием угнетения дыхательного центра и отравления с преобладанием сосудистого коллапса и развитием экзотоксического шока. Возможен и переход первого типа во второй.

При отравлении легкой степени основными симптомами являются апатия и вялость ребенка. Дети жалуются на слабость, головокружение. Вскоре после приема аминазина дети становятся вялыми, адинамичными, сонливыми. Отмечается расслабление мускулатуры, нарушение походки. Через некоторое время может возникнуть беспокойство, плаксивость. Дети начинают кричать, гримасничать. Их раздражают громкие звуки, свет, прикосновение. В дальнейшем появляется сонливость, расслабление скелетных мышц, атаксия, наконец, длительный сон. В отличие от отравлений средствами для наркоза, при отравлении аминазином дети могут быть разбужены, с ними удастся вступить в контакт, однако вскоре они снова засыпают. Характерна сухость слизистых оболочек и кожи. В некоторых случаях регистрируют расширение зрачков с нарушением реакции на свет, но может быть и миоз. Никаких расстройств функции дыхательной или сердечно-сосудистой систем

обычно не наблюдают. Описано появление болей при мочеиспускании. Иногда возникают длительные боли в животе и понос.

Для отравления средней тяжести характерно развитие синдрома угнетения нервной системы, на фоне которого появляются признаки «антихолинергического» синдрома. Кожа отравленных детей бледная, сухая. Иногда отмечается отек подкожной клетчатки в области грудной клетки. Слизистые сухие. При разжевывании таблеток может возникнуть гипермия глотки. Зрачки могут быть и нормальными, и расширенными, реже суженными.

При выраженном «антихолинергическом» синдроме развивается мидриаз, парез кишечника, задержка мочеотделения. Рефлексы могут быть ослабленными, но чаще наблюдают гиперрефлексию; возможно возникновение дистонии мышц. Иногда отмечают ригидность мышц затылка, тризм с вынужденными гримасами, спастичностью конечностей, кривошея, судороги типа атетоза, иногда появляются патологические рефлексы, каталептоидные состояния. В результате прямого токсического влияния препаратов страдает сердечная мышца, на ЭКГ это проявляется в виде инверсии зубца Т, смещения линии S-T, появления дополнительных зубцов. Иногда возникает экстрасистолия, атрио-вентрикулярная блокада. В значительном проценте случаев возникает тахикардия до 120 ударов в минуту. Артериальное давление умеренно снижено. Дыхание несколько ослаблено, но ритмично. Возможно возникновение одышки. При длительном нарушении дыхания и гипотензии возможно появление цианоза. Обычно регистрируется снижение температуры тела, однако в некоторых случаях отравление средней тяжести протекает с гипертермией. В крови отмечена лейкопения, содержание сахара и натрия в крови умеренно повышается; щелочные резервы и

хлориды снижаются. В моче появляются белок, эритроциты, лейкоциты, сахар, ацетоновые тела. На ЭЭГ отмечается чередование дизритмии с синхронизацией. Типичны медленные волны 1—3 в 1 с. В дальнейшем развивается вынужденный сон, из которого отравленные могут быть выведены лишь с трудом и на короткое время. Позднее сон становится беспробудным.

Отравление тяжелой степени характеризуется возникновением комы. Дыхание становится поверхностным, стонущим и хрипящим, а в дальнейшем приобретает характер периодического типа Чейн-Стокса. Кожа бледная, покрывается липким, холодным потом. Появляется цианоз. Рефлексы могут быть усилены, но потом утрачиваются. Исчезает и реакция зрачков на свет. Сердечная деятельность ослабевает, и артериальное давление падает. Пульс учащен, слабого наполнения. На этой стадии часто возникают судороги, которые могут быть и клоническими, и тоническими, типа опистотонуса и типа карпопедального спазма. Обычно судороги бывают слабыми, но длительными и повторными. По времени возникновения судороги могут и предшествовать угнетению дыхательного центра, и возникать уже на фоне развившейся комы или коллапса.

Смерть наступает в результате паралича дыхательного центра или падения артериального давления и сердечной недостаточности. Даже без лечения после приема большой дозы аминазина смерть обычно не бывает мгновенной. Наиболее часто она наступает на 2—3 сутки. Выздоровление в среднем наблюдается на 4—5 день, однако после исчезновения острых явлений возможны длительные головные боли и нарушение психики типа депрессии с галлюцинациями, выраженные

гормональные нарушения в системе ГАС и пролактина. После тяжелых отравлений может возникнуть ретроградная амнезия.

Наступлению летального исхода способствуют осложнения, которые могут возникнуть на разных стадиях и при разных степенях тяжести интоксикации. Из ранних осложнений характерно появление аллергических реакций — отек подкожной клетчатки в области суставов и дистальных отделов конечностей. На высоте отравления возможно развитие ортостатического коллапса. При тяжелых отравлениях характерно возникновение отека легких и реже отека мозга. Среди поздних осложнений описаны нефропатия, паралич мускулатуры мочевого пузыря, динамическая непроходимость кишечника, рабдомиолиз. Любая степень отравления может осложниться дистрофией печени или токсическим гепатитом. В этом случае присоединяются симптомы печеночной недостаточности и желтуха. У взрослых эти осложнения возникают на 3—6 день с момента отравления. У детей они не описаны, однако, судя по патологоанатомическим данным, поражение печени у детей встречается очень часто. Типичным осложнением является длительно текущая пневмония, которая хотя и возникает в поздние сроки отравления, но часто является причиной гибели детей младшего возраста. На выходе из комы или в соматогенной фазе отравления может возникать отсроченный экстрапирамидный синдром с тремором, спастичностью, что более типично для старших детей.

При отравлении детей, по сравнению со взрослыми, характерно раннее поражение сердечной мышцы, быстрая динамика нарастания синдрома оглушения и развития комы.

Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика

У больных следует производить общий анализ крови и мочи, мониторинг ЭКГ, контролировать температуру тела, активность ферментов (АЛТ, АСТ, КФК), которая может увеличиваться на 2-й день интоксикации. Необходимыми являются анализы КОС, электролитов плазмы, интегральная реография тела с целью определения показателей системной гемодинамики. У коматозных больных при развитии экзотоксического шока — контроль диуреза. Особое внимание следует

обратить на необходимость частого клинического контроля крови (снижение количества лейкоцитов), т. к. фенотиазины оказывают выраженное иммуносупрессивное действие, сопровождающееся развитием агранулоцитоза (Anger B. et al., 1987).

Химико-токсикологическое исследование проводят путем анализа мочи на содержание фенотиазинов. При направлении анализа в лабораторию важно указать основные препараты, предположительно вызвавшие отравление.

Принципы лечения

1. Стабилизация состояния больного.
2. Промывание желудка, назначение энтеросорбентов.

3. Проведение гемодилюции, форсированного диуреза, инфузионной терапии
4. Назначение антагонистов.

5. Хирургические методы детоксикации,
6. Симптоматическая терапия и лечение осложнений.

1. При поступлении больных в коме с нарушениями дыхания производят интубацию трахеи, при отеке гортани и невозможности интубировать — трахеотомию; при наличии слизи (фенотиазины оказывают местнораздражающее действие при разжевывании таблеток) ее отсасывают. Проводят ИВЛ, обеспечивают подход к вене, стабилизируют АД.

2. Промывание желудка и введение сорбентов проводят во всех случаях (у больных в коме после интубации трахеи). Промывание желудка проводят у больного, лежащего на левом боку; через зонд вводят слабительное (ксилит). Сорбенты вводят повторно. У больных в коме, развившейся на догоспитальном этапе, зонд оставляют в желудке.

3. Основу инфузионной терапии составляют реополиглюкин (фенотиазины снижают АД и вызывают агрегацию тромбоцитов), 5% р-р глюкозы + ацесоль, 10% р-р маннитола (или реоглюман), 0,9% р-р натрия хлорида. Препаратами-корректорами являются: витамин В₁₂ 2,0 мл 2—3 раза с суток (ускоряет биотрансформацию фенотиазинов с алифатической цепью), панангин в 5% р-ре глюкозы; р-ры эссенциале по 5 мл в вену капельно (ускорение естественной детоксикации), пиридоксин по 1,0 мл в вену капельно (фенотиазины понижают судорожный порог). Назначают мочегонные (лазикс). Тщательный контроль диуреза, у тяжелых больных ЦВД (фенотиазины задерживают воду).

4. При второй степени тяжести, сопровождающейся развитием «антихолинергического» синдрома, вводят аминостигмин по 0,02 мг/кг в сочетании с реланиумом по 0,3 мг/кг. Аминостигмин надо вводить только в вену, дробно (опасность снижения давления, развития судорог, и брадиаритмий). Введение этих препаратов прекращают, как только появляются признаки успокоения ребенка.

При тяжелых отравлениях, сопровождающихся развитием экзотоксического шока, в состав инфузионной терапии вводят вазопрессоры: норадреналин 0,12 мг/час (растворы норадреналина рекомендуют «стабилизировать» аскорбиновой кислотой) в сочетании с допамином из расчета 5—20 мкг/(кг·мин). По мере стабилизации АД скорость инфузии снижают, но введение вазопрессоров не прекращают, так как возможен рецидив коллапса вследствие блокады ядом терминального отдела сосудистого русла. Критерием эффективности инфузионной терапии и проводимых на ее основе лечебных мероприятий является увеличение и стабилизация АД, МОК, ЦВД и ОПС (подробнее см. часть I).

5. Из хирургических методов применяют гемосорбцию, начиная с догоспитального этапа в условиях токсиколого-гемосорбционной бригады и продолжая в стационаре — как весьма эффективные методы удаления фенотиазинов (Лужников Е. А., 1994).

6. При судорожном синдроме назначают оксипутират натрия + реланиум, в случае необходимости — комбинацию рибоксина и тремблеса (при выходе из комы могут развиваться экстрапи-

Таблица 94

Возможные результаты сочетания седативных нейролептиков с препаратами других групп

Препарат	ЧСС	Тонус бронхов	АД	Примечание
атропин	++	+	±	увеличение ЧСС, «высушивающий» эффект
аминостигмин	---	+	---	развитие брадикардии, снижение АД, купирование интоксикационного психоза
прозерин	+	±	±	усиление моторики кишечника
пентамин	+	+	---	необратимое снижение АД, коллапс
адреналин	+++	+	---	снижение АД (бета-адренергический эффект адреналина + альфа-литический эффект седативного нейролептика)
норадреналин	±	±	+++	увеличение АД, увеличение агрегации тромбоцитов
дофамин	++	+	++	кардиостимуляция, увеличение АД
рибоксин	±	±	-	умеренное снижение АД
эссенциале форте	±	±	±	усиление анитоксической функции печени
антидеполяризующие миорелаксанты	+	+	-	возможность развития ганглиоблокирующего действия
иМАО	+++	-	++	загрудинная боль, ишемия, гипертензия, аритмия
амитриптилин	++	-	---	усиление психоза, усугубление кардиотоксического действия амитриптилина
димедрол	+	-	-	снижение судорожного порога, снижение АД, потенцирование центрального действия

+ усиление функции; - ослабление функции; ± эффект непредсказуем.

рамидные нарушения), раннее применение антибиотиков и физиотерапии (УФО крови) для профилактики «нейролептических» пневмоний.

В соматогенной фазе проводят лечение токсической астении, пневмонии, трофических на-

рушений, гепатита, осмотр полости рта (возможность развития агранулоцитоза).

В таблице 94 представлены возможные последствия назначения различных препаратов на фоне отравления аминазином.

Особенности токсикогенной и соматогенной фаз, на которые следует обратить внимание

Фенотиазины являются «хронопозитивными» ядами, при отравлении которыми последовательно развивается синдром оглушения с характерными признаками «антихолинергического» и «альфа-блокирующего» синдромов. Особенностью первого может быть отсутствие мидриаза, особенностью второго — выраженная блокада терминального отдела сосудистого русла.

В токсикогенной фазе следует оценить глубину нарушений сознания, следить за динамикой артериального давления, температурой тела, проводить контроль трансаминаз и электролитов плазмы крови.

В соматогенной фазе надо следить за картиной крови, динамикой пневмонии.

Описание случая

Миша М., 4 лет, поступил в Ленинградский педиатрический институт в 22 ч 23.08.73 г. через 8 часов после того, как съел несколько таблеток аминазина. Родители обнаружили ребенка спящим на полу. Его можно было разбудить, но он снова засыпал. При осмотре состояние ребенка тяжелое: сознание резко угнетено, вялый, на вопросы не отвечает, реакция на болевые раздражения ослаблена. Кожа бледная, глаза полузакрыты, зрачки умеренно сужены, на свет реагируют нормально. Пульс — 126 ударов в минуту, удовлетворительного напряжения и наполнения. Дыхание 26 в 1 мин. Артериальное давление — 125/65 мм рт. ст. Тоны сердца ясные, чистые. Дыхание везикулярное. Живот безболезненный. Печень пальпируется по краю реберной дуги. Во время осмотра обильно помочился. Произведено промывание желудка и назначена гипертоническая клизма. После промывания состояние ребенка ухудшилось — он потерял сознание, бледность усилилась. Артериальное давление сохранилось на прежнем уровне — 125/65 мм рт. ст. Произведено внутривенное введение 10% раствора глю-

козы — 400,0 с физиологическим раствором — 100,0, кокарбоксилазой — 0,1 г, витамином В₁, В₂. С 24 до 8 ч произведено вливание глюкозы — 600,0 с 15% раствором маннитола — 100,0. С 6 ч — гемодез — 150,0; с 8 до 12 ч — 10% раствор глюкозы — 450,0 — с 9 ЕД инсулина и витамином С — 2,0 мл.

В 7 часов состояние ребенка улучшилось, он пришел в сознание, стал отвечать на вопросы. Пульс — 132, дыхание 26 в 1 мин. Артериальное давление — 110/60 мм рт. ст. В крови умеренный нейтрофилез со сдвигом влево. Моноцитоз. 24.08 в 10 ч состояние средней тяжести. Несколько сонлив, но охотно поел. Обильно помочился. Температура — 36,8°C. Назначено питье и фуросемид по 13 мг 2 раза в день. В 18 ч состояние без изменений. Был самостоятельный стул. Вечером сонливость прошла, ребенок стал активно интересоваться окружающим. Ночью спал хорошо. 25.08 состояние удовлетворительное. Назначен 2% раствор эфедрина гидрохлорида по 3 капли 3 раза в день. Состояние ребенка продолжало улучшаться, и 04.09 он выписан с полным выздоровлением.

4. Отравления антипсихотическими нейролептиками

Общие положения

На сегодня практически нет такой области медицины, где бы не применялись нейролептики. Эти препараты составляют «стержень» современной психиатрии. Их назначают для лечения различных форм шизофрении, маниакальных состояний, при проведении профилактики суицидального поведения у лиц с по-

граничными расстройствами, используют в наркологии для лечения тяжелых форм «абстинентных» синдромов, в анестезиологии для потенцирования наркоза, анальгезии, профилактики послеоперационных психозов, в терапии, акушерстве, кардиологии и многих других областях.

Эпидемиология отравлений антипсихотическими нейролептиками

По данным Американской Академии Токсикологических Центров за 1992—1994 годы острые отравления нейролептиками антипсихотического действия прочно занимают 3—4 место среди отравлений лекарственными препаратами. В 1992—1993 гг. среди антипсихотических нейролептиков основное место принадлежало галоперидолу, в 1995 г. — тиоридазину (табл. 95).

Отравления у детей младшего возраста являются случайными, подростки часто применяют антипсихотические нейролептики или самостоятельно синтезированные соединения нейролептического и амфетаминоподобного действия в смесях с целью достижения наркотического действия (например, комбинация лаврового листа, валидола и тизерцина в сигарете).

В психиатрической практике отравления препаратами этой группы занимают 10—15% (Buckley N. et al., 1995). Злободневной проблемой являются ятрогенные передозировки смесями лекарств, при которых ведущие синдромы принадлежат нейролептикам, в том числе и антипсихотического действия.

Наконец, в токсикологические стационары часто переводятся пациенты психиатрических клиник с тардивными формами дискинезий или резистентным к лечению острым экстрапиримидным синдромом, злокачественным нейролептическим синдромом, возникающим на фоне приема нескольких нейролептиков пролонгированного действия (депо-препаратов). Эти состояния требуют интенсивной терапии.

Структура и классификация группы

Знание врачом групповой принадлежности антипсихотических нейролептиков имеет большое значение как для своевременной диагности-

ки отравления, так и для химико-токсикологического исследования биосред, которое выполняется во всех случаях острых отравлений, поэ-

Таблица 95

Отравления нейролептиками антипсихотического действия
(цит. по N. Buckley et al., 1995)

Препарат	Процент отравлений
тиоридазин	33,5%
аминазин	22,2%
трифлутазин	11,6%
перициазин	11,3%
галоперидол	10,6%
прохлорперазин	5,8%
фторфеназин	2,6%
другие препараты	2,3%
Всего	100%

Динамика эффектов

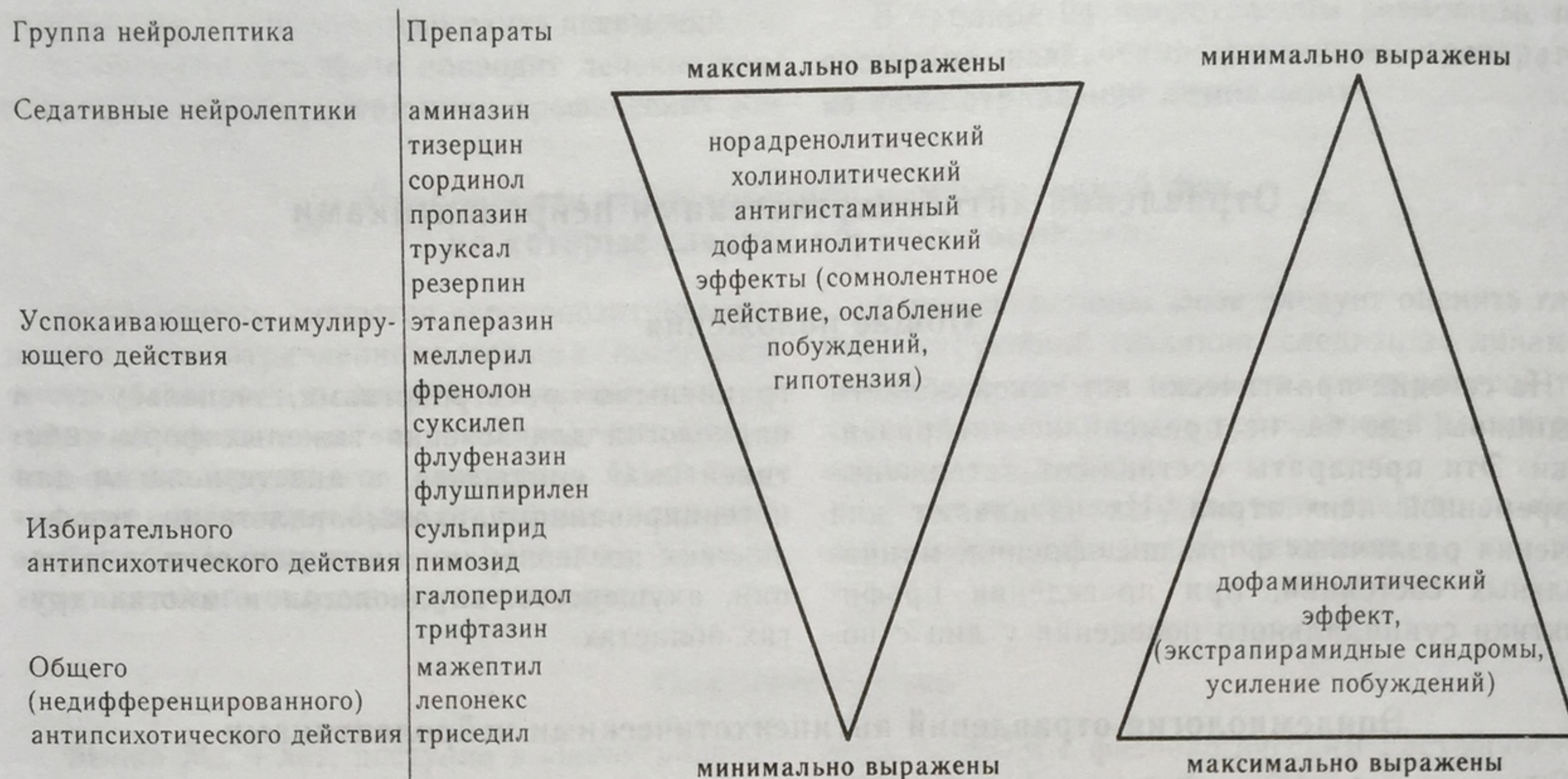


Схема 12. Клиническая классификация нейролептиков

тому для того, чтобы сориентировать химика-лаборанта в его поисковой работе, необходимо указывать в направлении на исследование, на какие группы антипсихотических нейролептиков в первую очередь следует проводить тонкослойную хроматографию. В связи с большим количеством нейролептиков (около 55 препаратов) химика-лаборанта целесообразно кратко ориентировать в клинической картине отравления, написав на бланке направления основные симптомы интоксикации. В этом случае ответ будет быстрым и качественным.

В состав группы антипсихотических нейролептиков входят:

1. Производные фенотиазина с пиперазиновым кольцом — трифтазин (стелазин), тиопроперазин (мажептил), френолон (метофеназин), фторфеназин (модитен), перазин (таксилан).

2. Производные бутирофенонов — галоперидол (галдол), спироперидол, дроперидол (инап-

син), трифлуперидол (триседил), метиоперидол (моперан).

3. Производные дифтордифенилбутана — пимозид (орап), флушпирилен (имап).

4. Производные тиоксантенов — хлорпротиксен (сордиол), тиотиксен (наван).

5. Нейролептики различных фармакологических групп, оказывающие антипсихотическое действие, — азалептин (лепонекс), карбидин, сульпирид (эглонил), тиаприд, метоклопрамид (реглан).

Для практических целей больший интерес представляет клиническая классификация нейролептиков, а также биохимическая классификация нейролептиков антипсихотического действия, — разработанная специалистами фирмы Ciba, т. к. она ориентирует токсиколога в «направлении» токсического действия препарата.

Биохимическая классификация антипсихотических нейролептиков по их способности взаимодействовать с дофамин- и серотонинергическими структурами ЦНС

Высокоизбирательные антагонисты дофаминовых рецепторов ЦНС:

— пимозид, тиотиксен, сульпирид, тиопроперазин, спироперидол.

Блокаторы преимущественно дофаминовых рецепторов ЦНС:

— спинерон, молиндон, галоперидол.

Блокаторы преимущественно серотониновых рецепторов ЦНС:

— тиоридазин, клозапин, хлорпромазин, флупентиксол.

Блокаторы, в одинаковой степени воздействующие на дофаминергические и серотонинергические рецепторы ЦНС:

— бутакламид, метоклопрамид, парфеназин.

Механизм токсического действия

В последние годы в связи с расшифровкой роли подтипов дофаминовых рецепторов ЦНС в регуляции поведенческих и эмоционально-волевых процессов более подробно изучено токсическое действие препаратов этой группы, в частности их влияние на психическую, двигательную и эндокринную функцию человека (см. соотв. раздел).

Основной механизм действия антипсихотических нейролептиков заключается в формировании блокады дофаминергических систем в мезолимбической области, на уровне базальных ганглиев и гипоталамуса. В зону действия антипсихотических нейролептиков первично вовлекается стриопаллидарная система ЦНС, в частности nigro-стриальные и nigro-каудальные проводящие пути, а также ядра гипоталамуса и триггерная зона. Изменения в других медиаторных системах являются вторичными, однако они весьма существенны по последствиям.

Считают, что чем более выражен дофаминолитический эффект препарата, тем выше его антипсихотический потенциал и тем в большей степени формируются экстрапирамидные нарушения.

Угнетение проводящих дофаминергических путей на уровне pallidum (бледный шар) вызывает смещение интрацентрального равновесия между дофаминергическими nigro-паллидарными проводящими путями и нисходящими холинергическими паллидарно-спинальными проводниками, с увеличением активности последних. Нарушается физиологическое равновесие между пирамидными и экстрапирамидными проводящими путями головного мозга, с преобладанием влияния экстрапирамидных воздействий на вставочные нейроны спинного мозга. Усиливается поток тонических импульсов к мышцам-сгибателям и разгибателям одновременно; развивается «синдром зубчатого колеса», ригидность, часто тремор. Этот симптомокомплекс получил название гипертонического-гипокинетического синдрома, или синдрома лекарственного паркинсонизма.

Если угнетение проводящих дофаминергических путей формируется на уровне striatum, то смещение интрацентрального равновесия происходит в пользу дофаминергической нейротрансмиссии, что клинически проявляется развитием хореоатетоза (в виде дискинезий, гиперкинетического синдрома и т. д.). Поскольку из полосатого тела исходят восходящие дофаминергические проекции к лимбической системе и коре мозга, то развитие хореоатетоза при отравлении антипсихотическими нейролептиками практически всегда сопровождается психическими наруше-

ниями в виде психоаффективной симптоматики, психомоторных кризов, обострения имевшегося психоза различной степени выраженности.

Различная аффинность дофаминовых рецепторов головного мозга к подтипам нейролептиков проявляется разнообразными вариантами сочетания экстрапирамидных нарушений, что порой затрудняет диагностику и тактику оказания помощи (например, при развитии синдрома Куленкамфа-Тарнова или при отравлении «уличными» наркотиками — аналогами меперидина с высокой аффинностью к D-1 и D-2 нейронам черной субстанции).

При развернутом экстрапирамидном синдроме по типу серийных припадков в процесс вовлекаются глутаматергические, пуринергические и ГАМКергические структуры ЦНС (Freed K., 1995). Изменяются взаимоотношения нейротрансмиссии и связанные с ней процессы переноса ионов, особенно кальция, с освобождением которого может произойти развитие контрактур и необратимых изменений в клетке по типу рабдомиолиза. Нарушается обусловленная дофамином гормональная регуляция организма.

Многообразие эффектов и их последствий приводит к многочисленным клиническим проявлениям при отравлении антипсихотическими нейролептиками, которые связаны не только с нарушением двигательной активности, но и с изменением уровня гормональных процессов (гиперпролактинемия), терморегуляции (злокачественный нейролептический синдром, «серотониновый синдром»), с нарушениями вегетативных функций (жизнеопасные изменения ритма, диэнцефальные расстройства, гепатиты, гемолитические анемии) и, наконец, с психическими нарушениями.

Таким образом, антипсихотические нейролептики, вызывая «патологию нейротрансмиссии» (Berkoff R. et al., 1994), вызывают следующие эффекты:

1. Все препараты в той или иной степени вызывают развитие экстрапирамидных синдромов, в основном по типу паркинсонизма, акатизии и дискинезии.

2. Повышают секрецию пролактина за счет блокады дофаминергических путей гипоталамуса, что сопровождается развитием выраженной гиперпролактинемии.

3. Гипоталамическая дисрегуляция сопровождается усилением аппетита и нарушением терморегуляции, в некоторых случаях достигающей уровня злокачественной гипертермии, часто летальной.

4. Нарушение в центральных альфа-адренергических системах приводит к развитию депрессии; периферический альфа-блокирующий эффект вызывает развитие резистентных к лечению гипотензивных состояний.

5. Изменение режима секреции меланоцитов стимулирует обострение фотосенсибилизации.

6. Прямое токсическое действие фенотиазинов на паренхиматозные органы, клетки крови, миокардиоциты реализуется в развитии гепатитов, агранулоцитоза, гемолитической анемии, проаритмогенном эффекте (Aunsholt N., 1989), в развитии смертельных аритмий (Mortensen P., 1993), ателектазов и длительно текущих пневмоний.

Токсикокинетика представителей группы

Сводные данные по токсикокинетике некоторых антипсихотических нейролептиков представлены в табл. 96.

Широкое применение антипсихотических нейролептиков также требует знания равноэффек-

тивных доз препаратов. Табл. 97 дает представление о дозах и основных синдромах, которые возникают при отравлении основными представителями группы.

Клиническая картина отравления антипсихотическими нейролептиками

Внешний вид и первичный осмотр больного

При осмотре ребенка с подозрением на отравление антипсихотическими нейролептиками обращают внимание на признаки «антихолинергического» синдрома, степень гипотензии и выраженность экстрапирамидных нарушений. Наиболее тяжелыми являются дети, у которых присутствуют все три синдрома, причем в зависимости от силы действия препарата на те или иные рецепторные элементы, синдромы в динамике клинической картины могут чередоваться во времени.

При легкой и средней степенях отравления развивается седация, зрачки не изменены или сужены, артериальное давление снижено, определяется тахикардия. При отсутствии экстрапирамидных нарушений тяжесть состояния ребенка определяется выраженностью элементов «антихолинергического» синдрома (особенность: сухость кожных покровов, увеличение ЧСС при отсутствии мидриаза!).

При отравлениях тяжелой степени развивается сопор или кома, возможны судороги по типу

эпилептических припадков, выраженное снижение артериального давления, нарушения ритма сердца, снижение температуры тела. Нарушения дыхания, если они возникают, в основном обусловлены экстрапирамидными расстройствами. Увеличение температуры тела является крайне неблагоприятным признаком, который может указывать на начало развития «злокачественного нейролептического синдрома».

Нарушения функции ЦНС включают: экстрапирамидные синдромы, акатезию, хореоатетоз и злокачественный нейролептический синдром.

Экстрапирамидные синдромы

Клиническая картина экстрапирамидных расстройств идентична симптомам, возникающим при болезни Паркинсона. Выделяют следующие клинические варианты:

- акинето-гипертонический (повышение мышечного тонуса сгибателей и разгибателей, нарушение координированных движений, вегетативные дисфункции в виде саливации и гипергидроза);

Таблица 96

Элементы токсикокинетики наиболее часто применяемых антипсихотических нейролептиков

Препарат	ED (мг/сут)	ЕС (мг/л)	pKa	Стаж (внутри)	T _{0,5} (час)	Vd (л/кг)	Ae ₂₄ (внутри)	DL (г)	CL (мг/л)
галоперидол	1—15 до 200	0,005—0,04	8,3	3 час	10—40	10—30	8% с мочой, 3% с желчью	3	0,05—0,1
тиоридазин	30—300 до 800	0,2—1,0	9,5	1—4 час	10—36	10—30	10% с мочой, 60% кишечником	1	2,0 (5,0)
пимозид	2—20	0,001—0,02	7,3	7 час	48	—	10% с мочой, 90% кишечником	> 0,2	> 0,1
сульпирид	от 0,4 до 2,4 г/сутки	0,04—0,6	8,9	—	4—13 до 40	2—3	13% с мочой	> 2—3	?
метоклопрамид	20—100	0,04—0,1	2,2	30 мин	2—3	?	до 70% с мочой	> 150	0,1—0,2

Таблица 97

Основные нейролептики, их равноэффективные дозы, диапазоны дозировок у взрослых, основные проявления токсического действия

Препарат	Химическая группа	Равноэффективные дозы (в мг)	Диапазон доз (мг)	Основной токсический синдром
аминазин	фенотиазины	100	200—2000	Э, А, Г
хлорпроксен	тиоксантены	100	75—200	Э
этопропазин	фенотиазины	50	50—400	А, Г
фторфеназин	фенотиазины	2	2,5—20	Э, А
галоперидол	бутирофеноны	2	1—100 (200)	Э
локсапин	другие группы	15	60—100	Э
молиндон	фенотиазины	10	50—225	Э
перфеназин	фенотиазины	10	10—30	Э
прометазин	фенотиазины	25	25—100	А, Э
тиоридазин	фенотиазины	100	150—300	А, Г
тиотиксен	тиоксантены	5	5—60	Э
трифлуперазин	фенотиазины	5	1—40	Э

Э — экстрапирамидные нарушения
 А — «антихолинергический» синдром
 Г — гипотензивные реакции.

- гиперкине-гипертонический синдром (наличие тремора, гиперкинезов, акатезии в виде склонности к изменению положения тела, тонус мышц повышен);
- гиперкинетический синдром (выраженная тахикинезия с непреодолимой потребностью двигаться, больные «елозят» в кровати, не находя удобного положения, наблюдаются суетливость, ажитация, общее психомоторное возбуждение);
- дискинетический синдром в виде дистонии (пароксизмальные сокращения различных групп мышц).

Следует отметить, что пароксизмы экстрапирамидного синдрома классифицируют как по времени их возникновения (при формировании комы или при выходе из нее — аналогично тому, как развивается психическая гиперпродукция при отравлении холиноблокаторами), так и по степени тяжести их проявлений (единичные или серийные разряды, острые или стертые формы).

В легких случаях возникает гипокинезия, ригидность мышц затылка, тризм, тремор, которые могут проходить самостоятельно.

Отравления средней степени тяжести проявляются тортиколизом (кривошеей), окулогирным кризом (судорогой взора), акинето-гипертоническим синдромом в целом.

Тяжелые формы включают в себя развитие серийных торзионных спазмов (тоническое сокращение мышц туловища с перекручиванием), серийных пароксизмов синдрома Куленкамфа-Тарнова (шейно-язычно-массеторный синдром), а также любые двигательные кризы с дискинезиями и вегетативными нарушениями (экситомоторные кризы), проявляю-

щиеся в форме серийных припадков. Они особенно опасны у детей, т. к. способны провоцировать развитие висцеро-висцеральных рефлексов (например, тонзило-кардиальных), которые могут приводить к экстрасистолам, фибрилляции желудочков и так называемому синдрому «внезапной смерти».

Крайне тяжелым состоянием является злокачественный нейролептический синдром: постепенное нарастание тотальной мышечной ригидности, гипертермии, гипергидроза, лактат-ацидоза и рабдомиолиза, заканчивающихся остановкой сердца.

Акатезии. Большинство авторов относят к одному из вариантов развития экстрапирамидных синдромов (синдром «беспокойных ног»).

Хореоатетоз. Представляет собой двигательные расстройства, обусловленные избыточной дофаминергической трансмиссией. Основной «токсикологической причиной» развития хореоатетоза является применение кустарно изготовленных амфетаминов с «необратимым нейролептическим действием» с целью получения наркотического действия МФТП. Хореоатетозы подобного типа являются злокачественными, часто приводят к смертельным исходам или глубокой инвалидизации больных, т. к. только что названный «препарат» избирательно разрушает нигральные дофаминергические нейроны, увеличивает уровень моноаминоксидазы, что приводит к развитию хореоатетоза, психоза, инфаркта миокарда и аритмий.

Диагноз при отравлении антипсихотическими нейролептиками ставят на основании анамнеза, при сборе которого важно уточнить предшествующий прием нейролептиков, клинической

картины отравления, данных химико-токсикологического исследования биосред.

Следует помнить, что нейролептики не являются единственными препаратами, которые вызывают экстрапирамидные нарушения. Среди других классов лекарственных средств отмечены вещества, способные вызывать экстрапирамидный синдром на фоне иных нарушений функциональных систем:

- дофаминергические агонисты (способствуют пресинаптическому высвобождению дофамина — амфетамины, амантадин);
- постсинаптические дофаминиметики (апоморфин, бромокриптин, пирибедил);
- антидепрессанты группы имипрамина (тофранил, анафранил), препараты лития;
- карбамазепин, вальпроат натрия;
- кордарон (при развитии его нейротоксических эффектов).

Среди органических заболеваний, клинические проявления которых могут протекать с развитием экстрапирамидных нарушений, следует отметить: энцефалиты и менингиты, синдром Рея с судорожным компонентом, гепато-церебральную дегенерацию, ригидные формы хореи Гентингтона, алкогольный делирий, истинные формы болезни Паркинсона, очаговые поражения сосудистой, опухолевой и травматической этиологии, тиреотоксикоз.

Иногда дифференциальная диагностика представляет большие трудности, особенно при брадикардических формах акатезии, однако следует помнить, что экстрапирамидные нарушения лекарственной природы характеризуются остротой, лабильностью клиники, обычно быстро и полно купируются препаратами-корректорами. Проведение люмбальной пункции позволяет отдифференцировать инфекционные и травматические поражения. «Антихолинергический» синдром приводит к выраженному снижению моторики кишечника, чего не наблюдают при тиреотоксикозе. Неоценимую помощь оказывает химико-токсикологическая диагностика биосред.

При дифференцировании хореоатетоза следует иметь в виду, что некоторые патологические состояния, такие как тиреотоксикоз, хорея беременных, способны провоцировать развитие хореоатетоза за счет потенцирующего действия тироксина и эстрогенов на моноаминергическую нейротрансмиссию. Следует также отметить, что у больных тиреотоксикозом экстрапирамидный синдром чаще развивается по типу ригидности, а дистонические нарушения в большей степени характерны для детей. У лиц, злоупотребляющих опиатами, наиболее частой формой нарушения также является дистония (Дюкс М., 1983).

Злокачественный нейролептический синдром является редким и тяжелым осложнением, он характеризуется прогрессирующим нарастающим повышением температуры тела и ригидностью мышц на фоне вегетативных нарушений. Летальность достигает 15%—22% (Shalev A. et al., 1989). Точные причины развития этого синдрома не известны. Считают, что в основе его развития лежит блокада центральных дофаминергических рецепторов, интенсивная продукция тепла, неадекватная кожная вазоконстрикция (Nelson T., 1983); отмечена роль высокой температуры внешней среды, способствующей усилению выработки пролактина.

Среди препаратов, способных увеличивать температуру тела, следует отметить амфетамины, трициклические антидепрессанты, средства для наркоза (галотан), антихолинергические средства и миорелаксанты (сукцинилхолин), отравления салицилатами и фенциклидином (или другими кустарно изготовленными наркотиками), изониазидом и стрихнином.

Развитие синдрома начинается с увеличения температуры тела, которая не купируется обычными средствами, нарастает ригидность мышц. Клиническая симптоматика нарастает в течение 24—72 ч, синдром протекает на фоне гипергидроза, что ведет к дополнительной потере жидкости. Обратное развитие симптомов происходит в течение 5—10 дней (при отравлении длительно действующими препаратами — 10—21 день).

Последствием злокачественного нейролептического синдрома являются:

- гипотензия, дегидратация, прямое (термическое) кардиотоксическое действие;
- повреждение ткани мозга за счет гипоксии, гипертермии, судорожной активности;
- развитие коагулопатии и рабдомиолиза;
- развитие почечной недостаточности за счет миоглобинурии;
- развитие аритмий за счет метаболического ацидоза;
- развитие гиперкалиемии за счет распада мышечной ткани.

Диагноз злокачественного нейролептического синдрома может быть поставлен после исключения инфекций ЦНС, ригидной формы хореи Гентингтона, тяжелых дистонических реакций, а также при тепловом «ударе» у лиц, получающих нейролептики в терапевтических дозах для лечения других заболеваний.

Инфекционные заболевания, включая менингоэнцефалит, исключают после анализа пунктата спинномозговой жидкости (отсутствие белка, лейкоцитов). Тяжелая дистония, прогрессирующая

до кататонии, протекает без гипертермии. При тепловом «ударе» кожа сухая и горячая!

В большинстве случаев злокачественный нейролептический синдром развивается после приема галоперидола и флуфеназина, однако описаны случаи подобного осложнения после отравления фенотиазинами и тиоксантенами (Abbot R. et al., 1986).

Нарушения гемодинамики обусловлены хинидино-подобным, антихолинергическим и альфа-адренолитическим действием. Они заключаются в развитии кардиотоксического действия, в снижении артериального давления при тяжелых отравлениях, подобно нарушениям, развивающимся при отравлениях седативными нейролептиками (см. соответствующую главу).

Наиболее опасным является хинидиноподобный эффект, возникающий при приеме больших доз препаратов, аналогичный эффекту ТЦА. Обычно нарушения гемодинамики характерны для отравлений средней степени тяжести. Жизнеопасными они становятся при тяжелых отравлениях антипсихотическими нейролептиками.

Кардиотоксическое действие чаще всего вызывают два препарата: галоперидол и тиоридазин.

Если экстрапирамидные нарушения в большей степени проявляются при приеме нейролептиков внутрь, то кардиотоксические эффекты галоперидола в основном возникают при введении его в вену. В механизме токсического действия имеет место формирование эктопического разряда в фазу супернормального возбуждения. Отмечено расширение интервала Q-T (Wilt J. et al., 1993) с развитием желудочковой тахикардии по типу пируэтов и расширением комплекса QRS (Olson K., 1991).

N. Buckley с соавт. (1995) на основании ретроспективного анализа 299 отравлений нейролептиками пришли к выводу, что среди всей группы наиболее выраженное кардиотоксическое действие при передозировке оказывает тиоридазин. Однократный его прием даже в терапевтических дозах вызывал наибольшее число осложнений, включая синдром внезапной смерти. В действии препарата также отмечают хинидиноподобный эффект, рас-

ширение комплекса QRS и увеличение интервала Q-T.

Гипотензивные реакции относительно редки и менее выражены, чем при отравлении седативными нейролептиками. Однако при развитии кардиогенного шока они обусловлены не альфа-адренолитическим действием антипсихотических нейролептиков, а снижением насосной функции сердца.

Нарушения эндокринной системы. Антипсихотические нейролептики способны повышать уровень пролактина в плазме крови, тем самым вызывать аменорею, бесплодие, импотенцию (Шамбах Х. и др., 1990). Степень увеличения концентрации пролактина зависит от принятой дозы нейролептика. При приеме высоких доз также возможно развитие гипергликемии вследствие подавления секреции инсулина (Дюкс М., 1983), нарушение циркадианного ритма секреции глюкокортикоидных гормонов и АКТГ (Пашнина М. М., 1993). С развитием иммуноферментных методов определение концентрации пролактина может служить ценным диагностическим тестом.

Нарушения терморегуляции. Выражены в меньшей степени по сравнению с нарушениями, возникающими вследствие отравлений седативными нейролептиками. У детей чаще отмечают развитие гипотермии, особенно при отравлении галоперидолом.

Нарушения в системе крови. В токсической фазе отравления подобные нарушения не зарегистрированы. В соматогенной фазе наиболее опасным осложнением является агранулоцитоз, особенно при приеме клозапина (Дюкс М., 1988), поэтому перед выпиской больным следует проводить анализ крови и осматривать полость рта (с помощью ларингоскопа).

Биохимические изменения. При развитии рабдомиолиза в крови отмечают повышение уровня креатинина, активности альдолазы, КФК; возрастает миоглобинурия, особенно при гипертермической реакции длительностью более 24 ч. У больного необходимо контролировать КОС, ЭКГ. При подозрении на пневмонию производить рентгенографию грудной клетки.

Лечение отравлений антипсихотическими нейролептиками

Принципы лечения включают:

- стабилизацию состояния больного и назначение препаратов антагонистов при экстрапирамидных нарушениях, интоксикационном психозе и расширении комплекса QRS,
- удаление яда из организма.

Стабилизация состояния больного

Мероприятия должны быть направлены на обеспечение адекватного дыхания, которое может быть нарушено из-за судорожного или экстрапирамидного синдромов. При отравлениях средней степени тяжести с развитием острой

дистонии и лекарственного паркинсонизма в составе инфузионной терапии вводят фармакологические антагонисты: 1% раствор артана — 1,0 мл (или циклодол по 10 мг внутрь, каждые 2—4 часа), при треморе — анаприлин по 20—40 мг под язык, а также назначают комбинацию димедрола, [детям до года по 2—5 мг; от 2 до 5 лет по 5—15 мг; от 6 до 12 лет по 15—30 мг 2—3 раза в сутки (в зависимости от остроты явлений внутрь, внутримышечно или в вену)] и сибазона внутривенно по 0,3—0,5 мг/кг (не более 10 мг на одно введение). Взрослым назначают те же препараты по 10—20 мг и 20—40 мг соответственно. Прямым конкурентным антагонистом является дексетимид (тремблекс), который назначают взрослым по 250 мг в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно.

При лечении перечисленными препаратами следует проводить контроль ЭКГ, поскольку все представленные соединения увеличивают ЧСС, что в условиях проявления хинидиноподобного действия может провоцировать сложные нарушения ритма сердца. Также необходимо оценивать признаки «антихолинергического» синдрома, особенно при назначении дексетимида (тремблекса) т. к. этот препарат обладает длительным периодом полувыведения.

При изолированной акатезии препаратом выбора является сибазон (диазепам), в качестве неконкурентного антагониста можно применять клофелин (по 0,2—0,8 мг в сутки). Сопутствующий тремор устраняют назначением бета-адреноблокаторов. При акатезии с брадикардическим синдромом предпочтительнее назначать бета-адреноблокатор с внутренним действием — пиндолол (вискен).

При тяжелых формах лекарственного паркинсонизма и дискинетическом синдроме все препараты вводят в вену: тремблекс по 0,1 мг/кг (взрослым — 250 мг), реланиум однократно по 20—40 мг и выше. В состав инфузионной терапии включают антагонисты кальция (верапамил по 0,001 мг на кг в мин в 400,0 мл физ. раствора). Вводят медленно. Альтернативным и относительно безопасным препаратом является отечественный фторидон.

Одним из перспективных неконкурентных антагонистов является рибоксин (пуринергический миметик), который взрослым назначают из расчета 20 мг/кг в вену болюсом (насыщающая доза) и 20 мг/кг в вену в течение первого часа (Афанасьев В. В., 1994; Лукин В. А., 1995). Комбинация рибоксина с тремблексом и реланиумом позволяет снизить частоту рецидивов экстрапирамидных нарушений, в то время как при назначении тремблекса частота рецидивов

составляет 40% (примерно через 7 ч после введения тремблекса формируется рецидив). Более того, включение рибоксина в состав комбинации холинолитиков снижает риск развития «антихолинергического» синдрома и других осложнений антипсихотических нейролептиков (Лукин В. А., 1995).

При развитии нарушений ритма (расширении комплекса QRS более чем 0,12 с) назначают натрия гидрокарбонат болюсом с целью устранения мембранодепрессивного эффекта нейролептиков.

Гипотензивные реакции обычно купируются в ходе инфузионной терапии, однако следует учитывать возможность развития длительной резистентной гипотензии. В таких случаях терапию проводят как при отравлениях трициклическими антидепрессантами и седативными нейролептиками (см. соответствующие разделы).

Особо сложные случаи возникают при сочетании комы и экстрапирамидных нарушений. Специфических антидотов нейролептиков не существует, назначения налоксона не проверены, поэтому при развитии коматозного состояния больных интубируют, следят за состоянием давления, КОС, диурезом. Экстрапирамидные нарушения лечат по представленным выше схемам.

При лечении злокачественного нейролептического синдрома антихолинергические средства малоэффективны. Есть сообщения о благоприятном влиянии ГАМК-миметиков (баклофена по 60 мг в сутки), дофаминиметиков (парлодела до 60 мг в сутки), препаратов серотонинового ряда (лизурид до 5—6 мг в сутки), блокаторов кальциевых каналов. Для устранения ригидности назначают конкурентноблокирующие миорелаксанты, проводят краниocereбральную гипотермию, раннюю трахеостомию, тщательный контроль диуреза (см. часть I).

При отравлении антипсихотическими нейролептиками инфузионная терапия без особенностей, обязательным ее компонентом является натрия гидрокарбонат.

После купирования экстрапирамидных нарушений, нормализации комплекса QRS и стабилизации состояния ребенка в целом проводят промывание желудка и энтеросорбцию, назначают слабительные средства. В связи с длительными периодами полувыведения нейролептиков среди мероприятий по удалению яда проводят лаваж кишечника через назогастральный зонд, полипропиленгликолем (Kpenzelok E., 1994) или мониторную очистку кишечника по методу А. Г. Мирошниченко (1994).

В табл. 98 представлены возможные последствия сочетания антипсихотических нейролептиков с другими препаратами (на примере галоперидола).

Таблица 98

Возможные результаты введения лекарственных веществ на фоне интоксикации галоперидолом

Препарат				Примечание
	ЧСС	АД	Тонус бронхов	
атропин	+	+	—	ослабление экстрапирамидных симптомов, риск аритмии, риск развития поздних дискинезий, усиление антихолинергического действия тиоксантенов и фенотиазинов, нарушение терморегуляции у детей, риск гипертермии
димедрол	+	+	—	седация, снижение судорожного порога, эффективен при острой дистонии
прозерин	+	+	+	усиление дискинезии
тубокурарин (антидеполяризующие миорелаксанты)	+	—	+	эффективен при «злокачественном нейролептическом синдроме»
пентамин	+	—	—	неуправляемая гипотензия на фоне бутирофенонов, не купирует центральных эффектов
изадрин	+	+	—	аритмии, усиление психомоторного возбуждения
анаприлин	—	—	+	эффективен при треморе
верапамил	—	—	—	эффективен как средство сопутствующей терапии
дексетимид (тремблекс)	+	+	—	седация, эффективен при ригидности
циклодол (артан)	+	+	—	наиболее безопасное средство

+ — усиление функции; — — ослабление функции.

Особенности клинического течения интоксикации, на которые следует обращать внимание в токсикогенной и соматогенной фазах отравления антипсихотическими нейролептиками

Токсикогенная фаза

В основном антипсихотические нейролептики являются хронопозитивными ядами, которые вызывают антихолинергический синдром (фенотиазины, тиоксантены). При отравлении галоперидолом мидриаз не развивается.

В токсикогенной фазе:

- при внешнем осмотре больного следует оценить: наличие признаков травмы, контроль температуры тела, ригидность мышц затылка, характер пульса, величину АД;

- при функциональном обследовании: ЭКГ;

- при лабораторном обследовании: лейкоцитоз, активность трансаминаз, КФК, гематурию, свертываемость крови, баланс электролитов.

Соматогенная фаза

Лечение осложнений (пневмонии, почечной недостаточности), контроль картины крови, осмотр полости рта.

Случай отравления галоперидолом (предоставлен профессором Добронравовым А. В.)

Приводим наше наблюдение отравления подростка галоперидолом. Владимир С., 14 лет, воспитанник спецшколы для малолетних правонарушителей, обратился в медсанчасть 23.11.95 в 12 часов с жалобами на резкую боль в области шеи, ригидность шейных и затылочных мышц, невозможность сгибания головы. Травм не было. Накануне, в 17 часов принял 5 таблеток галоперидола, полученных (с его слов) от товарища. После этого впал в сонливое состояние, с 21 часа — крепкий сон до утра, без сновидений. Утром почувствовал значительное

недомогание, вялость, резкую головную боль. В 12 часов 30 минут во время осмотра врача у больного развился выраженный судорожный тонический синдром с явлениями опистотонуса (симптом «колеса»). Выраженность синдрома достигала такой степени, что больному приходилось самому пригибать голову за волосы к груди. Все это сопровождалось значительным болевым синдромом со стоном и болезненным криком. Имело место сильное чувство страха.

Объективно при осмотре: сознание спутанно, неадекватные двигательные и эмоциональные

реакции. Неврологически: сухожильные рефлексы повышены, симметричны по своей выраженности с обеих сторон. Зрачки расширены, вяло реагируют на свет. «Плавающие» глазные яблоки. Явления спазма лицевых мышц в виде тризма. Менингеальные симптомы слабо положительны. Клонус стоп, дискинетические расстройства, свидетельствующие об экстрапирамидных нарушениях. АД: 150/60 мм рт. ст., пульс 54 в 1 минуту, ритмичный; температура в подмышечных впадинах 36 °С. Внутренние органы без патологии.

Лечение: внутримышечно было введено 2,0 мл реланиума, 1,0 мл 50% р-ра анальгина. Через 5 минут судорожный припадок купирован, больной в состоянии медикаментозного сна был госпитализирован с диагнозом «отравление галоперидолом». В стационаре состояние без ухудшения, судороги не повторялись.

Анализ крови 23.11.95: Нв 137 г/л, эр. $4,1 \times 10^9$, цветной показатель 1,0, лейкоц. $10,5 \times 10^6$ в мкл, п/я 14, с/я 37, л. 40 в мм³, СОЭ 6 мм/час.

Анализ крови 29.11.95: лейкоц. $4,5 \times 10^6$, эоз 2, п/я 10, с/я 56, л. 30 в мм³, СОЭ 4 мм/час.

Анализ мочи в норме.

Рентгенограмма черепа 27.11 без патологии. ЭКГ 27.11 синусовая брадикардия.

В стационаре получил курс лечения бензоналом: 1 табл. (0,1 г.) \times 2 раза в день в течение 5 дней, поливитамины, внутривенно капельно 5% раствор глюкозы, реополиглюкин, кофеин.

В дальнейшем при диспансеризации через 2 месяца судороги не повторялись, но развився умеренный астено-невротический синдром.

Особенностью данного случая следует считать появление выраженного тонического синдрома, экстрапирамидных нарушений и торзионного спазма после приема сравнительно небольших доз галоперидола (терапевтическая суточная доза для детей 6—14 лет равна 5—7 мг, подростком получена доза 7,5 мг). Учитывая, что у подростка и до этого эпизода были устойчивые привычки токсикомана (курение, использование паров клея «Момент», в отдельных случаях — наркотические препараты, что подтверждено специальным обследованием в наркологическом диспансере), прием 5 таблеток привел к вышеприведенному клиническому симптомокомплексу. Имел также значение одномоментный прием данной дозы препарата.

В дополнение к изложенному следует отметить, что в тот же день в утреннее время с жалобами на боли в мышцах шеи и ригидностью обратились воспитанники той же школы А. 13 лет, В. 13 лет, М. 13 лет. Все они состояли на учете в наркологическом диспансере (табакизм, вдыхание паров клея «Момент»), а накануне обращения за медицинской помощью приняли по 1—2 таблетки галоперидола. Таким образом, имело место групповое отравление этим препаратом.

5. Отравления противоэpileптическими средствами

Дифенин (фенилгидантоин, дилантин, фенитоин), карбамазепин (финлепсин, тегретол, тимонил), вальпроаты (ацедипрол, апилепсин, депакин, конвулекс), этосуксимид (пикнолепсин, суксилеп), гексамидин (примидон, лискантил)

Общие положения

Противоэpileптические препараты имеют широкое распространение. Их применяют не только для лечения эpileпсии и ее эквивалентов, но и для лечения аритмий, в том числе токсических, при передозировке сердечными гликозидами и трициклическими антидепрессантами, мигрени, невралгии тройничного нерва. При назначении противоэpileптических средств всегда необходи-

мо помнить об особенностях не только их механизма действия, но и фармако(токсико)кинетики. Поэтому современные медикаментозные «программы» лечения эpileпсии и ее разновидностей включают первичную монотерапию, обязательное проведение лекарственного мониторинга с целью постоянной корректировки дозы назначенного препарата.

Эпидемиология отравлений противоэpileптическими средствами

По данным Всемирной Федерации Токсикологических Центров, среди лекарственных соединений отравления противоэpileптическими препаратами в целом занимают в развитых странах 6—7 место. Наиболее частыми являются интоксикации карбамазепином, дифенином, вальпроевой кислотой. Основной причиной отравлений являются суицидальные попытки (у взрослых) и случайное проглатывание таблеток во время игры у детей. Вместе с тем существуют и ятроген-

ные воздействия, которые развиваются во время фармакотерапии эpileпсии без контроля уровня противоэpileптических средств в плазме крови, а также прием этих препаратов беременными, страдающими различными формами эpileпсии. В последние годы в связи с появлением новых форм противоэpileптических соединений (вальпроат-ретард, карбамазепин-ретард) токсическая ситуация в отношении противоэpileптических средств осложнилась.

Токсикокинетика представителей группы

При приеме малых доз большинства противоэpileптических препаратов динамика снижения их концентрации в плазме характеризуется кинетикой 1-го порядка (прямо пропорциональное снижение концентрации препарата в плазме в зависимости от времени). При высоких дозах (концентрациях) процессы элиминации характеризуются кинетикой 0-го порядка. В целом кривая снижения концентрации препаратов в плазме будет определяться по формуле Михаэлиса-Ментен (см. раздел «Токсикокинетика»). Это означает, что по мере насыщения гидроксилирующих ферментов выведение этих препаратов будет зависеть от скорости биотрансформации, а не от их количества препарата в организме ребенка.

В результате приема токсических доз период полувыведения противоэpileптического средства

увеличивается при одновременном росте его концентрации в плазме крови.

В литературе есть сообщения о крайне длительном выведении дифенина при «пограничном» терапевтическом уровне его в плазме (до 50 мкг/мл).

Закономерности такой кинетики привносят еще одну проблему: в условиях передозировки противоэpileптическими средствами очень большую роль в течении токсикогенной фазы отравления играют сопутствующие заболевания (болезни печени и почек, так как это — органы элиминации препаратов), характеристика ко-токсикантов (например дифенин + барбитураты* или дифенин + фолиевая кислота**), генетические факторы, регулирующие работу ферментов и тем самым влияющие на

* Здесь происходит взаимовлияние на оксидазу смешанных функций (цитохром Р-450), в таком случае прогнозирование динамики отравления без мониторинга не представляется возможным.

** Фолиевая кислота является конвульсантом, дифенин снижает содержание фолиевой кислоты в эритроцитах и спинномозговой жидкости.

Таблица 99

Показатели фармакокинетики противоэpileптических средств у детей (сводные данные)

Группа (препарат)	pK	C _{max} (час)	T _{0,5} (час)	Связь с белками (%)	Vd (л/кг)	Ae ₂₄ (%)	ED ₅₀ (LD) для детей	EC ₅₀ (LC ₅₀) для детей
гидантоины (дифенин)	8,3	3—12	20—60	90	0,6	6	4—8 мг/(кг·день)	10—20 (> 50) мкг/мл
пиримидиндионы (гексамидин)	8,3	3	5—15	0—20	?	40	1 мг/кг	1 (> 10) мкг/мл
иминостильбены (карбамазепин)	9	4—8*	5—30	75	1,5	< 2	15—20 мг/(кг·день)	6—12 (> 10) мкг/мл
сукцинимиды (этосуксимид)	9,3	3	40—50	5—19	0,7	40	10—20 мг/(кг·день)	2—100 (> 160) мкг/мл
оксодионы (триметадон)	6,1	0,5—2	6—13	?	?	6	20—40 мг/кг	12 мкг/мл
вальпроаты (ацедипрол)	5	1—4	15	90	0,2	30	15 мг/кг (> 300)	30—100 (> 100) мкг/мл
производные ГАМК (габапентин)	?	1—2	5—9	40—60	?	до 80	до 900 мг/день	?

* до 24 час при отравлении.

сатурацию ферментов ядами, и т. д. Например, установлено, что при уремии свободная фракция дифенина увеличивается на 50%, а при заболеваниях печени на 25—50% (Goldfrank L., 1994). Наконец следует заметить, что достижение токсических уровней противоэpileптических препаратов в плазме отнюдь не означает усиление их антиконвульсантной активности, но риск формирования побочных эффектов и риск развития интоксикации возрастают.

Важной особенностью кинетики этих средств (дифенина и карбамазепина в частности) является и то, что уровни этих препаратов в плазме крови могут не соответствовать истинной тяжести состояния ребенка, поскольку степень

связывания с белками плазмы основных противоэpileптических соединений высока и фактически определяемая концентрация будет ниже истинной концентрации вещества в плазме крови. Таким образом формируется «несоответствие» между глубиной нарушения сознания и уровнем препарата в плазме. Этот же факт необходимо помнить при анализе судебно-медицинских материалов при проведении экспертизы.

В табл. 99 представлены параметры кинетики противоэpileптических соединений у детей.

В таблицах 100—101 представлены корреляции доза-эффект при приеме карбамазепина и дифенина.

Механизм токсического действия

Разные противоэpileптические средства характеризуются неодинаковым механизмом действия. Они могут: блокировать вольтаж-зависимые натриевые каналы нейронов, кардиомиоцитов и других клеток (дифенин), тем самым снижать частоту их открытия; взаимодействовать с ГАМКергическими рецепторами (барбитураты, габапентин); ингибировать активность ГАМК-трансаминазы, увеличивая уровень ГАМК в нервной ткани (вальпроаты, габапентин); взаимодействовать с ГАМК-А рецепторами (габапентин); блокировать кальцие-

вые каналы Т-типа таламо-кортикальных путей (триметин, этосуксимид).

При приеме токсических доз происходит интенсивное распределение препаратов в организме, вовлечение большого количества мембранных образований в зону их действия. В результате формируется мембранотоксический эффект и развивается интоксикация с нарушениями переноса натрия, кальция через мембраны различных систем, с изменениями структурно-функциональных взаимоотношений в ГАМКергических синапсах. С этими

Таблица 100

Проявления токсического действия карбамазепина в зависимости от его концентрации в плазме крови (сводные данные по различным источникам)

Концентрация (мкг/мл)	Эффекты
2—5	антидепрессивное действие (структурно схож с трициклическими антидепрессантами)
5—10 (менее 11)	дезориентированность
11—15	вялость, сонливость, атаксия
15—25	нарастание симптомов, сопротивление при осмотре, галлюцинации, хореоформные движения
более 25	развитие комы, нарушение дыхания

Таблица 101

Проявления токсического действия дифенина в зависимости от его концентрации в плазме крови (сводные данные по различным источникам)

Концентрация (мкг/мл)	Эффекты
менее 10	субтерапевтическая концентрация
10—20	терапевтическая концентрация, боли в животе
более 20	нистагм, диплопия
более 30	атаксия, смазанная речь, рвота
более 40	развитие синдрома оглушения, кардиотоксическое действие, аритмии
более 50	сопор, хореоатетоз, миоклонусы

эффектами, вероятно, и связаны нарушения двигательной активности (миоклонусы, опистотонус, хореоформные движения, агрессивность), которые наблюдаются в определенные моменты развития токсикогенной фазы отравления.

В табл. 102 представлены сведения о токсических эффектах дифенина.

Следует различать отравление препаратом у лиц с предшествующим его приемом и отравление, которое произошло при первичном кон-

такте. Длительный прием дифенина вызывает активацию оксидазы смешанных функций (цитохрома Р-450), повышенная активность которой инактивирует вводимые количества препарата, поэтому даже большие его дозы, принятые с суицидной целью, вызывают медленное развитие интоксикации, когда симптомы отравления развиваются в течение дня. Острое отравление дифенином при приеме гипертоксических доз развивается в течение нескольких часов.

Таблица 102

Токсические эффекты дифенина (цит по Goldfrank L., 1994 с нашими дополнениями)

Мишень	Клинические проявления
ЦНС	головокружение, интенционный тремор, нарушения зрения (нистагм горизонтальный, вертикальный), диплопия, мидриаз (возможен миоз), офтальмоплегия, брадикинезия, атаксия, хореоатетоз, дисфагия, раздражительность, ажитация, угнетение сознания, галлюцинации, сопор, кома, токсическая энцефалопатия (у лиц с хроническим приемом препарата)
периферическая нервная система	периферическая нейропатия, недержание мочи
сердечно-сосудистая система	возможно транзитное снижение ЧСС при коротком времени экспозиции, тахикардия при длительной экспозиции, прогрессивное снижение артериального давления
система крови	эозинофилия, мегалобластическая анемия, диффузное увеличение лимфатических желез (псевдолимфома), панцитопения
метаболизм	гирсутизм (при длительном приеме препарата), снижение секреции инсулина
реакции повышенной чувствительности	миозиты, инфильтраты в легких, почечная недостаточность, гепатиты, дерматиты

Клиническая картина отравления

Отравление дифенином

При легких степенях отравления определяются головокружение, атаксия, офтальмоплегия, дизартрия, нистагм. У детей может быть рвота, умеренное кратковременное повышение температуры тела, кожа не бледная, теплая, нарушение глотания, светобоязнь. При осмотре больного чаще наблюдают мидриаз. Артериальное давление незначительно снижено 110(100)/80(70) мм рт. ст. У лиц с хроническим приемом дифенина часто развивается энцефалопатия. Многогранность неврологических симптомов (афазия, правосторонние гемипарезы), которые сопровождают развитие отравления дифенином, особенно у детей раннего возраста и пожилых лиц, часто приводит к поздней постановке диагноза. Более

того, у детей раннего возраста может наблюдаться атипичная симптоматика отравления с развитием судорожного синдрома (Sparberg M., 1963).

При средней степени тяжести отравления сознание угнетено, отмечается сонливость, но сон можно прервать болевым раздражением. Синдром угнетения прерывается эпизодами галлюциноза, нарушениями двигательной активности по типу хореоатетоза. Глубокие сухожильные рефлексы повышены! Артериальное давление снижено до 90(80)/60 мм рт. ст.

При отравлениях тяжелой степени определяется кома, гипотензия, тахикардия, аритмия.

Смерть развивается от паралича вазомоторов и дыхания.

Отравление карбамазепином

При легких степенях отравления регистрируют тошноту, рвоту, головокружение, мидриаз, определяется умеренная гипотензия. При коротком времени экспозиции (2—3 часа) можно зарегистрировать кратковременное снижение ЧСС, крайне важно обратить на это внимание на догоспитальном этапе (Однопозов В. А., 1991, устное сообщение). Также определяется атаксия, гипотермия, кожа бледная, холодная, у некоторых детей — отечность лица.

При средних степенях интоксикации развивается синдром оглушения, особенностью которого являются симптомы «антихолинергического» синдрома; галлюциноз, олигурия. Происхождение последней связано с увеличением секреции

антидиуретического гормона и перераспределением водных секторов. В этой стадии также могут возникать экстрапирамидные нарушения.

Тяжелые отравления характеризуются развитием комы, гипотензии, гиповентиляции и гипотермии, последняя может спровоцировать возникновение суправентрикулярных аритмий. Карбамазепин структурно сходен с ТЦА; как и они, он проявляет кардиотоксическое действие. Наиболее частая форма нарушений ритма — блокада ножек пучка Гиса (Афонин Н. В., 1994, устное сообщение). У отравленного могут быть судороги, даже опистотонус.

Смерть обычно развивается от аритмии, острой сердечно-сосудистой недостаточности.

Особенности отравления другими противоэpileптическими средствами

Особенностью клинической картины отравления метсуксимином является двухфазность нарастания и спада симптомов интоксикации. Первая фаза развивается сразу после отравления и связана с действием самого метсуксимида на структуры мозга. Вторая фаза, возникающая через 9—36 час после попадания препарата в организм (у детей она проявляется раньше, чем у взрослых), характеризуется развитием коматозного состояния и зависит от действия метаболита метсуксимида — 2-метил-2-фенилсуксимида (Karch S., 1973).

Следует отметить также характерную особенность гексамидиновых интоксикаций: в моче,

как правило, обнаруживают кристаллы, напоминающие трипельфосфат и состоящие из неизмененного гексамидина. J. Brillman с соавт. (1974) рассматривают этот симптом как дифференциально-диагностический признак интоксикации гексамидином.

Токсическое действие вальпроевой кислоты возникает спустя 2—8 часов после ее приема и характеризуется развитием гепатотоксического действия и панкреатита. Интоксикация развивается по принципам отравлений депримирующими средствами; зарегистрировано появление токсической энцефалопатии, экстрапирамидных нарушений и остановок сердца.

Лабораторные, функциональные и химико-токсикологические исследования

Производят анализ крови и мочи, определяют белок крови, анализируют активность ферментов печени (АЛТ, АСТ), определяют уровень

глюкозы в крови. При отравлении карбамазепином контроль ЭКГ обязателен: из-за сходства с ТЦА возможно расширение комплекса QRS.

Таблица 103

Нейротоксические эффекты и симптомы отравления некоторыми токсикантами

Атаксия	Хореоатетоз с миоклонусами стоп	Фасцикуляции	Опистотонус
дифенин, депримирующие соединения	антихолинергические средства, леводопа, литий, дифенин, производные раувольфии, гипогликемические состояния	соединения аммония, амфетамины, соли бария, камфора, холинергические средства, кокаин, эрго-препараты, тяжелые металлы, никотин, фенциклидин, стрихнин и другие стимуляторы	кокаин, гипокальциемия, гипогликемические состояния, литий, реглан, дифенин, стрихнин, ТЦА, дроперидол, столбняк

Химико-токсикологические исследования осуществляют методом тонкослойной хроматографии и спектрофотометрии. По возможности необходимо оценить динамику изменения кон-

центрации противоэпилептического средства в крови, производить тщательный контроль диуреза; если есть возможность — оценить водные секторы.

Дифференциальная диагностика

Ее проводят с отравлением другими центральнодействующими средствами (нейролептиками, барбитуратами, антидепрессантами), с отравлением изониазидом, с воспалительными и дегенеративными заболеваниями головного мозга. Так же следует различать гипогликемические состояния, паркинсонизм, абстинентный синдром.

Отравления нейролептиками и антидепрессантами вызывают развитие «антихолинергического» синдрома, на фоне которого проявляются экстрапирамидные нарушения, чаще по типу олигокинезов (антипсихотические нейролептики), прогрессивное выраженное снижение артериального давления (седативные нейролептики) и нарушение ритма сердца с расширением QRS (трициклические антидепрессанты), повышение температуры тела с увеличением ригидности мышц (антидепрессанты — серотониноблокаторы).

Довольно специфическим симптомом при отравлении дифенином является интенционный

тремор (усиление тремора по мере приближения пальца к носу). Этот признак зачастую позволяет различать отравления психотропными средствами. Однако отравления многими ксенобиотиками (мышьяком, ртутью, свинцом, гормонами щитовидной железы, эуфиллином, этанолом, литием, СО и др.) тоже сопровождаются развитием тремора.

При отравлении карбамазепином можно определить кратковременную фазу «холинергического» синдрома (на догоспитальном этапе) с мидриазом.

Так же следует проводить дифференциальный диагноз отравлений противоэпилептическими соединениями с заболеваниями, сопровождающимися развитием атаксии, фасцикуляций, хореоатетоза, миоклонусов стоп, опистотонуса и нистагма. В таблице 103 представлен перечень токсикантов и заболеваний, развитие которых сопровождается перечисленными неврологическими симптомами.

Лечение

Принципы лечения включают:

1. Стабилизацию состояния больного.
2. Проведение многократной энтеросорбции.
3. При коротком времени экспозиции яда проведение ранней детоксикационной гемосорбции.
4. Симптоматическую терапию.
5. Лечение осложнений соматогенной фазы.

1. При стабилизации состояния больного обеспечивают проходимость дыхательных путей и поддерживают гемодинамику. Коматозных больных интубируют, переводят на ИВЛ. Промывание желудка проводят всегда, независимо от времени экспозиции яда. Больным в коме желудок

промывают после интубации. После промывания у коматозных больных зонд в желудке оставляют до приезда в стационар. Обеспечивают доступ к вене, проводят гемодилюцию, намечают инфузионную программу (дифенин понижает уровень инсулина). При развитии гипотензии проводят волюм-терапию, в качестве вазопрессоров предпочитают норадреналин. Растворы норадреналина стабилизируют аскорбиновой кислотой, это показано потому, что рК большинства антиконвульсантов превышает 8.

2. Поскольку большинство противоэпилептических соединений совершают энтерогепатичес-

Таблица 104

Возможные результаты сочетания дифенина с другими препаратами

Механизм взаимодействия	Перечень препаратов
Блокада биотрансформации дифенина	Изониазид, циклосерин, левомецетин, бактрим, фенотиазины, тразодон, дикумарин, фенобарбитал, этанол, элениум, диазепам, дисульфирам, эстрогены, толбутамид
Вытеснение дифенина из связи с белками плазмы	Индометацин, салицилаты, сульфаниламиды
Активация биотрансформации дифенина	Карбамазепин, эуфиллин, фолиевая кислота, малые дозы этанола, фенобарбитал
Активация дифенином биотрансформации других препаратов	Кортикостероиды, доксициклин, оральные контрацептивы, метадон, эуфиллин

кую циркуляцию, то важность проведения многократной энтеросорбции трудно переоценить, ее проведение позволяет снизить $T_{0.5}$ дифенина и карбамазепина на 50%. Целесообразно в качестве слабительного назначать сульфат магния или натрия.

3. Эфферентные методы лечения при отравлении соединениями, обладающими большими объемами распределения и высокой степенью связи с белками плазмы, обычно не эффективны. Однако в рассматриваемых условиях гемосорбция (диализ) могут быть назначены при развитии у больного жизнеопасных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, нервной системы, т. к. экстракция даже малой свободной фракции в этих условиях может оказаться благоприятной, тем более что специфических антагонистов данной группы ядов нет. В последнее время все больше данных появляется о благоприятном воздействии перитонеального диализа при отравлении антиконвульсантами. Если позволяет состояние больного, то, чтобы увеличить свободную фракцию яда перед проведением хирургических методов детоксикации, в составе инфузионной терапии можно назначить осмотические растворы (фруктозы, глюкозы, маннитола). Тогда изменение осмотического градиента, направленного противоположно сумме двух других (гидростатического и концентрационного) будет способствовать перераспределению яда в состав ОЦК. Эта идея нуждается в доработке, поскольку анало-

гичный вариант с применением липидного диализа при отравлении амитриптилином себя не оправдал.

Есть основания полагать, что карбамазепин является тотальным блокатором пуринергических систем (Kenakin T., 1992), следовательно, назначение пуриноиметиков, даже слабой силы действия, например рибоксина, может оказаться благоприятным. Этот вопрос нуждается в дополнительном исследовании.

4. Важно правильно проводить симптоматическую терапию (устранять гиперкинезы, аритмии, возбуждение). Необходимо помнить, что некоторые лекарственные вещества, обладающие высокой степенью связывания с белками крови, способны вытеснять дифенин, карбамазепин и пр. из этой связи и увеличивать их токсическое действие. Поэтому на фоне интоксикации названными веществами нельзя назначать НПВС, верапамил, сульфаниламиды, тиазиды. В таблице 104 приведены возможные результаты сочетания дифенина с другими лекарственными средствами. Следует также иметь в виду возможность развития гипергликемии при отравлении дифенином как следствие инсулинингибирующего действия препарата. При проведении гемодилюции необходимо следить за признаками дегидратации и гипергидратации и осуществлять строгий контроль диуреза (стимуляция секреции АДГ карбамазепином!).

Особенности течения токсикогенной и соматогенной фаз отравления, на которые следует обратить внимание

Карбамазепин в ранней токсикогенной фазе своего действия может служить примером диссоциации медиаторного синдрома. Есть наблюдения, что карбамазепин кратковременно проявляет свойства «хрононегативного» яда при наличии мидриаза. Впоследствии синдром трансформируется в «антихолинергический». «Хрононегативный» эффект длится недолго. Он сопровождается замедлением пульса и, возможно, связан с за-

держкой жидкости из-за увеличения секреции АДГ карбамазепином.

Токсикогенная фаза

1. При осмотре тщательно измерить ЧСС и АД, прослушать живот, обратить внимание на штаны (мокрые, сухие). Дифенин вызывает недержание, карбамазепин, наоборот, повышает тонус сфинктера мочевого пузыря. Энтеросорбция и промывание желудка должны быть

многократными. Коматозным больным назначают антибиотики. В беседе с родственниками пострадавшего желательно выяснить, принимал ли ребенок этот препарат до случившегося инцидента.

2. При функциональном и лабораторном исследовании — контроль ЭКГ (карбамазепин —

трициклический препарат), уровня глюкозы крови, трансаминаз печени.

Соматогенная фаза

Поскольку многие соединения рассматриваемой группы являются иммуносупрессорами, необходимо лечение пневмонии, стоматита, а также осложнений со стороны ЦНС, если таковые есть.

6. Отравления веществами М-холиноблокирующего действия

Препараты группы атропина, гликопирролат, пропантелин;
Комбинированные препараты с алкалоидами красавки, в том числе беллатаминал;

Прочие препараты, обладающие холиноблокирующим действием:

противопаркинсонические, Н-1 гистаминоблокаторы,

трициклические антидепрессанты и др.;

Растения из семейства пасленовых, содержащие М-холиноблокирующие алкалоиды: красавка (белладонна), белена черная, дурман обыкновенный, паслен сладко-горький, паслен черный

Общие положения

Частота отравления лекарственными веществами этой группы относительно велика, поскольку многие из них отпускаются без рецепта. По данным Санкт-Петербургского межобластного центра по лечению острых отравлений и НИИ «Скорой помощи», отравления этого типа среди взрослого населения составляют 12—15% от всех химических травм. За последние годы намечается тенденция к снижению числа отравлений: 14,5% отравлений веществами данной группы и 2,9% М-холиноблокаторами в 1986 г. при 8,9 и 2,2% в 1992 г. соответственно (Великова В. Д., 1995). У детей причиной отравлений в основном является случайный прием небрежно оставленных в легкодоступных местах упаковок и флаконов с препаратами. У детей старшего возраста описаны суицидные отравления. Крайне редки, но описаны в литературе, ошибочные назначения препаратов и их передозировка.

Основным представителем данной группы является атропина сульфат (порошки, таблетки, ампулы, капли для наружного применения, глазные пленки). Его типичными аналогами являются платифиллин, спазмолитин (порошок), амизил (порошок, таблетки), апрофен (таблетки, ампулы). Имеются комбинированные препараты, в состав которых входит алкалоид белены (аэрон) или красавки (солутан, бесалол, беллалгин, белластезин; беллатаминал — с барбитуратом). Некоторые препараты прочих групп обладают столь сильно выраженным холиноблокирующим эффектом, что при отравлении ими возникают типичные атропиноподобные симптомы: циклодол, артан, дельситимид, динезин, димедрол, амитриптилин.

Токсичные и летальные дозы атропина и других холинолитиков для взрослых сильно ва-

рьируют. Обычно атропин в дозе 0,02 мг/кг вызывает сухость во рту, 0,03 мг/кг — расширение зрачков, 0,1 мг/кг — нарушение ориентировки, 0,2 мг/кг — бред; смертельной считается доза 100 мг (1,5 мг/кг), однако описана гибель взрослого мужчины после приема атропина в дозе 20 мг и выживание после приема 1 г атропина (без промывания желудка). Необходимо подчеркнуть повышенную реактивность и сниженную выносливость детей к М-холиноблокаторам. Отравления возможны уже после приема 1—2 мг атропина. Для детей до 3 месяцев может оказаться токсичной 1 капля 2% раствора (0,05 мг), используемого для обычного офтальмологического обследования. При гипотрофии выносливость еще более снижается. Х. Михов (1985) описывает случай гибели ребенка 2-месячного возраста после применения атропина в дозе 0,05 мг и мальчика 14 лет, съевшего всего 4 плода красавки. Условно летальной дозой для детей считается 10 мг атропина. Амизил и скополамин приблизительно в 5 раз более токсичны.

Отравления детей ядовитыми растениями происходят относительно часто, особенно в период их пребывания в оздоровительных лагерях. Обычно дети путают ядовитые растения с неядовитыми, например, семена белены похожи на семена мака, паслен сладко-горький и черный почти неотличимы от других видов паслена, ягоды которых не содержат соланина. В последние годы с распространением наркомании участились случаи использования семян, листьев и других частей ядовитых растений для «курения», в результате чего возникают отравления содержащимися в этих растениях алкалоидами.

Фармакокинетика (см. табл. 105)

Всасывание атропина, атропиноподобных алкалоидов и синтетических М-холиноблокаторов из желудочно-кишечного тракта происходит быстро. Местное действие вызывает паралич сфинктеров, что способствует переходу препаратов из одного отдела желудочно-кишечного тракта в другой. Вместе с тем, по той же причине нераспавшиеся таблетки могут иногда надолго застревать в желудке и по ходу кишечника. Этому способствует резкое снижение секреции соков, что особенно характерно для новой группы препаратов М-1 холиноблокаторов типа пиренсепина (токсичность этих препаратов из-за низкой проницаемости через гемато-энцефалический барьер невелика). Иногда таблетки,

содержащие атропин или красавку, обнаруживали при промывании желудка у ребенка через 27 часов после их приема. Все вещества рассматриваемой группы быстро распределяются в тканях, концентрируясь в легких, печени, мозгу и почках. Препараты, являющиеся производными четвертичного азота, в частности метацин, хлорозил, фубромеган, ипротропиум, тровентол, также как и большинство Н-холиноблокирующих веществ, в ткани мозга проникают плохо. После более или менее продолжительной фиксации в тканях большинство веществ подвергается гидролизу преимущественно в печени. Около 1/3 принятого атропина выводится с мочой в течение 14 часов в неизменном виде.

Таблица 105

Основные показатели фармакокинетики

Показатель	рК	Связь с белками плазмы (%)	Ae ₂₄ (%)	T _{0,5} (ч)	Vd (л/кг)	ЕС (мг/л)	CL (мкг/мл)
Препарат							
атропин	9,8	14—20	50—60	3,5	2,0 (взрослые) > 2,0 (дети)	0,002—0,025	0,2

Механизм действия

Алкалоиды: атропин, гиосциамин, скополамин, соланин и платифиллин, а также синтетические атропиноподобные вещества, обладающие избирательным М- или неизбирательным М- и Н-холиноблокирующим действием, равно как и многочисленные соединения, относящиеся к другим фармакологическим группам, но близкие к атропину по свойствам, обладают исключительно высоким сродством к специфическим мембранным белкам, функционально предназначенным к узнаванию и захвату (освобождаемому нервными окончаниями или находящемуся в крови) ацетилхолина — мускариновым или М-холинорецептором (М-ХР). Сродство этих веществ к рецепторам достигает крайне высокой степени: некоторые из них блокируют 50% ХР в том случае, если их концентрация составляет всего 0,000000001 г/мл. Высокое сродство, как правило, сопровождается образованием относительно прочной нековалентной связи с ХР, в результате чего он на многие часы и даже сутки становится недоступен для взаимодействия с ацетилхолином. Непосредственным результатом блокады является выпадение всех парасим-

патических и мезосимпатических регулирующих импульсов, утрата тонизирующего влияния блуждающих нервов на периферии, утрата активирующего и тормозного воздействия на холинергические нейроны мозга, регулирующего влияние М-ХР на освобождение ряда медиаторов, активирующего воздействия на целый комплекс биохимических процессов в холинореактивных нервных клетках и вызывают дисбаланс между холинергическими процессами, с одной стороны, и адренергическими и дофаминергическими процессами, с другой. Хотя по ориентировочным подсчетам холинергические нейроны в мозгу человека составляют всего 5% от их общего числа, однако они, участвуя в вегетативных, двигательных, эмоциональных, интегративных, мнестических, высших интеллектуальных, а также и витальных функциях, имеют очень большое значение для работы мозга в целом. Поэтому блокада даже сравнительно небольшой доли М-ХР мозга приводит к выраженной патологии (Ноздрачев А. А., Пушкарев Ю. П., 1980; Сергеев П. В., Шимановский Н. Л., 1987).

Патогенез отравления

Установлено, что М-холинорецепторы по избирательности реактивности к холиномиметикам и холиноблокаторам гетерогенны и подраз-

деляются по меньшей мере на М-1, М-2, М-3, М-4 и М-5 рецепторы (Скок В. И., Селянко А. А., Дергач В. А., 1987). Атропин и димедрол

являются преимущественными М-1 холиноблокаторами, пирензепин — избирательным М-1 блокатором. Атропин, в малых дозах блокируя периферические пресинаптические тормозные М-2 ауто-ХР, вызывает парадоксальную на первый взгляд брадикардию, которая объясняется освобождением ацетилхолина из нервных окончаний, лишенных тормозного его влияния.

В соответствии с различной чувствительностью к атропину и разной степенью выраженности активности парасимпатических нервов симптомы отравления развиваются в определенной последовательности. Вслед за подавлением секреции слюнных желез блокируется чувствительность к ацетилхолину кишечника, сфинктера радужки глаза. Менее чувствительны сосуды, сердце, вегетативные ганглии, регулирующие влияние М-холинорецепторов на освобождение ряда медиаторов и гормонов. Поскольку освободившийся из нервных окончаний ацетилхолин первоначально накапливается в синасах, то его освобождение и синтез в дальнейшем замедляется. Появившийся на очень короткий срок избыток ацетилхолина мгновенно разрушается холинэстеразой, и в дальнейшем содержание ацетилхолина в тканях, в частности в мозгу, снижается.

Выпадение парасимпатического влияния на органы соответствующей иннервации, а также на не имеющие иннервации эндотелиальные клетки и клетки крови нарушает их внутриклеточный метаболизм. Снижается образование циклического гуанозилмонофосфата, и замедляется метаболизм полифосфоинозитидов, что ведет к изменению проницаемости мембраны клетки для ионов, падению активности многих ферментов, замедлению обмена углеводов и синтеза белков (Голиков С. Н. и др., 1985).

Генез нарушений, возникающих в центральной нервной системе в целом, более сложен, поскольку М-ХР, как активирующие, как и тормозные, расположены на многих нехолинергических нервных окончаниях и нехолинореактивных отростках и телах нейронов. На одних и тех же клетках расположены или конвергируют как тормозные, так и активирующие пути, начинающиеся на М-ХР. Наступающая дезорганизация афферентных сигналов в коре головного мозга очень рано ведет к нарушению адекватного восприятия окружающей среды и мышления. Дисбаланс постепенно захватывает системы иной эргичности, что приводит к относительному превалированию адренергической и дофаминергической систем. При этом возникают повышенная психомоторная активность, галлюцинации, бред.

Было бы ошибкой считать, что крен центральных медиаторных систем в сторону норадреналина и дофамина можно легко исправить назначением соответствующих блокаторов. Выпадение холинергической медиации из функции мозга ведет к значительно более тяжелым последствиям. Согласно известному правилу Фельдберга, эргичность в нервных путях мозга чередуется — выпадение любого звена ведет к нарушению проведения во всей цепи. Особое значение имеет блокада М-ХР ретикулярной формации, бугра и подбугорья, что в конечном итоге приводит к возникновению комы.

Согласно мнению Г. Н. Крыжановского (1989), выход любой системы из-под нервного контроля приводит не только к нарушению соответствия между текущими потребностями и возможностями клеток, но и к вторичному превалированию возбуждательных процессов над тормозными. При отравлении атропином это обстоятельство в сочетании с нарушением внутрицентральных отношений приводит сначала к психомоторному возбуждению, бреду, а потом и к судорогам. Только при отравлении скополамином (аэрон) преобладают процессы угнетения. Атропиновая кома для мозга далеко не безразлична. При коме, затянувшейся более 4 часов, у пострадавших на многие годы остаются невралгические и психические дефекты, описываемые как «личностный рубец». Положение осложняется зависящим от блокады внесинаптических М-ХР снижением чувствительности всех симпатических ганглиев к ацетилхолину, подавлением выделения инсулина, повышением выделения гормонов щитовидной железы и другими гормональными нарушениями (Денисенко П. П., 1980).

В 1966 г. впервые был описан и в настоящее время подвергается интенсивному изучению так называемый «центральный антихолинергический синдром», по клинической картине неотличимый от типичного отравления атропином, хотя варьирует в зависимости от конкретных причин его возникновения, которые могут быть весьма различны: отравления холиноблокаторами, антидепрессантами, гистаминолитиками, фенотиазинами, наркотизирующими средствами типа кетамина, местными анестетиками, а также последствиями спазма сосудов мозга, травмы черепа и т. п. Синдром недостаточно изучен. Полагают, что окончательный диагноз может быть установлен в том случае, если возникшая патология устраняется введением центральных антихолинэстеразных средств (Rommelspacher H., 1985; Steingreber M., Reinhard L., 1987). Совершенно очевидно, что разные по своему первичному воздействию на метаболизм мозга процессы в конечном итоге приводят к

идентичной дезинтеграции его функции с появлением нарушений, сходных с теми, которые наблюдаются при выключении холинолитиками М-ХР, расположенных в глубинных структурах

мозга. В последующем, очевидно, дифференциальная диагностика состояний, объединенных пока в единый центральный антихолинергический синдром, будет уточняться.

Клиника отравления

Симптомы отравления веществами описываемой группы достаточно хорошо известны (Величко В. И., Кирилук И. Г., 1984; Шадрин В. Н., 1984). Они появляются вскоре после приема (инъекции, закапывания в конъюнктивальный мешок глаза) яда. Возникает сухость во рту, жажда, затруднения при глотании, ощущение изменения собственного голоса и впоследствии осиплость и хрипота. Появляется головная боль, слабость в ногах, некоторая спутанность мыслей и повышенная болтливость. У младших детей, напротив, сонливость. Отмечается своеобразный блеск глаз, нарушение зрения с отдалением ближней точки ясного видения. При рассматривании близких предметов — двоение в глазах. Часто у детей возникает тошнота, реже понос, боли в животе. Рвота при отравлении атропином не характерна. На более поздних стадиях типично появление более или менее выраженного пареза мочевого пузыря и кишечника. Вслед за периодом сонливости обычно возникает некоторое возбуждение либо, наоборот, беспробудный сон. Дальнейшее течение интоксикации зависит от тяжести отравления.

В легких случаях через 2—4 часа перечисленные симптомы идут на убыль. На высоте отравления зрачки несколько расширены, реакция на свет обычно сохранена, что может служить причиной диагностической ошибки. Ближняя точка ясного видения достоверно отдалается более чем на 15 см, что является более точным и легко измеряемым критерием степени блокады М-ХР цилиарного тела. Паралича аккомодации на этой стадии нет.

Для отравлений средней тяжести типично нарастание психомоторного возбуждения. Дети становятся безудержными, реакции на окружающую обстановку и людей, в том числе и близких, неадекватные. Установление словесного контакта с детьми сначала затруднено, а впоследствии практически невозможно. Координация движений, особенно при ходьбе, нарушается — походка становится пьяной. Покраснение, возникающее еще на стадии легкого отравления, достигает крайней степени, захватывая лицо, шею, область грудной клетки. Краснота чаще сливная, но может быть и мелкопятнистой, и петехиальной с типичным скарлатинозным белым носогубным треугольником. Такая краснота иногда служит причиной на-

правления детей в инфекционные больницы. На покрасневшей коже могут возникать волдыри типа крапивницы. Температура тела обычно повышена до 37—37,5°C, но иногда поднимается до 42°C. Зрачки заметно расширены, и их реакция на свет ослаблена. При обследовании обнаруживается гиперемия слизистой оболочки рта и зева. Пульс учащен до 160—190 ударов в мин. Тоны сердца звучные, на ЭКГ — синусовая тахикардия, снижение вольтажа зубца QRS, появляются высокие зубцы Т (V4-V6), что свидетельствует о субэпикардальной ишемии, т. е. определяется клиническая картина «антихолинергического» синдрома. Крайне редко обнаруживают желудочковые экстрасистолы. Артериальное давление нормальное или несколько повышенное.

Для отравления тяжелой степени характерно сочетание психомоторного возбуждения со спутанностью сознания, нарушением речи, галлюцинациями и психозом. Дети не узнают близких, пытаются бежать, речь становится бессвязной. Галлюцинация часто проявляется в том, что дети что-то собирают, ловят насекомых, прячутся, кого-то боятся. Иногда в этот период отмечают непроизвольное мочеиспускание. Высшим проявлением отравления тяжелой степени является возникновение судорог, чаще клонических, но иногда клонико-тонических, захватывающих все тело. Длительность отдельных приступов обычно невелика — 2—3 минуты. Судороги редко бывают сильными и обычно сами по себе не представляют опасности для жизни, хотя во время судорожного приступа возможен прикус языка, усиление одышки, ухудшение работы сердца. Зрачки в этот период расширены максимально, наступает паралич аккомодации с полной утратой реакции на свет. Тоны сердца звучные, определяется «ритм галопа», акцент II тона на аорте. При затянувшемся отравлении развивается истощение сердечной мышцы с появлением признаков ишемии миокарда. На ЭКГ зубцы QRS и Т уплощаются, интервал S-T укорачивается. Частота появления экстрасистол возрастает. В легких могут выслушиваться сухие хрипы, а также участки ослабленного дыхания (ателектазирование). Рефлексы не повышены, симметричные; при переходе в крайне тяжелое состояние ослабляются. В крови часто наблюдают

увеличение СОЭ до 20 мм, лейкоцитов до 10—15 тыс./мм³, иногда нейтрофилез, эозинофилия и моноцитоз.

При крайне тяжелых отравлениях сонливость может сразу переходить в беспробудный сон и кому, без фазы возбуждения. С развитием терминального состояния краснота постепенно переходит в бледность, тахикардия в брадикардию. Появляется мышечная слабость. Дыхание становится поверхностным и учащенным, а позднее аритмичным. Иногда наблюдается дыхание типа Чейн-Стокса. Обычно появляется преходящая анурия, атония кишечника. Возможно появление желтухи. Смерть наступает от паралича дыхательного центра.

Остро развивающаяся брадикардия прогностически неблагоприятна. Если жизнь поддерживается с помощью ИВЛ, то на первый план выступают симптомы угнетения сосудистого тонуса и ослабления сердечной деятельности. Артериальное давление снижается вплоть до коллапса. Появляется и нарастает отек легких. Первоначальное активирование обмена веществ атропином, возникающее за счет превалирования симпатических процессов, по мере углубления расстройств внутриклеточного метаболизма в связи с выпадением влияния вторичных холинергических мессенджеров сменяется подавлением. Особое значение имеет ослабление процессов окислительного фосфолирования. Причиной гибели в данном случае является нарастающая сердечно-сосудистая недостаточность, расстройство микроциркуляторных и обменных нарушений в мозгу. Даже при крайне тяжелых отравлениях смерть редко наступает быстрее, чем через 5 часов после приема яда. Длительность затянувшейся атропиновой комы обычно не превышает суток. Если по истечению этого срока больной не выходит из состояния комы, то следует полагать или возникновение какого-либо осложнения, чаще всего пневмонию, или ошибку в диагностике.

Кроме ателектаза и пневмонии, которые бывают наиболее частыми осложнениями интоксикации веществами этой группы, возможно возникновение токсических полиневритов и энцефалита. После того как острота интоксикации снижается, зрение еще в течение нескольких дней остается нарушенным, глотание затруднено. Координация движений и ориентировка в окружающей обстановке восстанавливается постепенно. Сильнее всего поражается память. Не говоря уже о полной ретроградной амнезии, захватывающей несколько дней, предшествующих отравлению, после исчезновения всех остальных симптомов интоксикации крат-

ковременная память остается нарушенной еще в течение многих дней. Как упоминалось, длительная кома может сопровождаться глубокими нарушениями интеллекта и памяти (Лукин В. А., 1995).

Отравления детей комбинированными препаратами в основном протекают так же, как и отравления атропином и красавкой, однако в некоторых случаях имеются существенные особенности. При отравлении солутаном, содержащим кроме алкалоидов красавки еще и эфедрин, возбуждение имеет значительно более бурный характер. Значительно сильнее выражена тахикардия и изменения на ЭКГ. Наиболее опасно развитие парietальных блокад, появление желудочковых экстрасистол с переходом в фибрилляцию желудочков. Сердечная деятельность нарушается, вследствие чего может развиваться коллапс. При недостаточности правого сердца — отек легких. Сходство с симптомами холинергической блокады делает почти невозможным точную диагностику данного отравления. При внешнем осмотре больных с «адренергическим» синдромом можно заметить чередование приливов крови к лицу с резкой бледностью, значительное преобладание нарушений сердечной деятельности над центральными симптомами с самого начала интоксикации (Великова В. Д., 1994).

Отравления препаратами, содержащими кроме красавки барбитураты и алкалоиды спорыньи (беллатаминал, беллоид, белласпон), протекают по типу отравлений М-холинолитиками. Особенности этих отравлений является большая выраженность угнетения и сонливости при легком отравлении, а также раннее появление и быстрое развитие ацидоза. Характерна меньшая выраженность возбуждения при отравлении средней степени тяжести. Иногда в течение первых 5—6 часов наблюдается беспробудный сон. Характерно раннее нарушение функции дыхательного центра; чередование возбуждения с угнетением. Для тяжелой степени характерно раннее возникновение комы. Судороги бывают редко и выражены слабо. Отмечается нарастающая тахикардия, бледность, снижение артериального давления и ослабление рефлексов. При крайне тяжелых отравлениях, сопровождающихся развитием шока, — кома, резкая бледность, снижение артериального давления до уровня 50—60/0—30 мм Нг. Тахикардия сменяется брадикардией. Выделительная функция почек нарушается. На ЭЭГ низкоамплитудная медленная активность. Уже при тяжелом отравлении ацидоз становится декомпенсированным (Радилов Ю. О., 1973).

Отравления растениями, содержащими М-холиноблокирующие алкалоиды, имеют некоторые особенности. Максимальная частота этих отравлений приходится на август-сентябрь, в период созревания плодов (см. II том). Весной возможны отравления при поедании корней дурмана вместо репы. При отравлении растениями, как правило, токсический процесс протекает медленнее. Первые симптомы могут возникать через несколько часов. Чаще бывает рвота и понос. Гиперемия слизистой оболочки рта и зева выражена значительно сильнее. Из растений наиболее ядовита скополия кариолийская. Наименее ядовит паслен. Отравления ими, как правило, не требуют специального лечения.

Известны случаи отравлений пасленовыми растениями, чрезвычайно трудные для диагностики. Некоторые виды животных, в частности зайцы, индюшки, козы, крайне устойчивы к содержащимся в них алкалоидам. Описаны от-

равления не только детей, но и взрослых после поедания мяса этих животных, накануне наевшихся тем или иным ядовитым растением или его семенами. Ядовитым может становиться молоко коз, даже мед, собранный с цветков пасленовых растений.

В картине интоксикации имеются существенные возрастные особенности. У детей в возрасте до 3 месяцев возбуждение отсутствует, а покраснение кожи выражено очень сильно. Гипертермия достигает крайней степени. Отравление начинается с осиплости голоса, переходя в беспробудный сон и кому. У старших детей резко выражены сухость слизистых, расширение зрачков и тахикардия. Сердечная деятельность, как и у взрослых, страдает сильнее: в некоторых случаях может возникать экстрасистолия, если одновременно резко учащается ритм сердечных сокращений, то возникает угроза трепетания желудочков.

Дифференциальный диагноз

Постановка диагноза не трудна — опорой служит «антихолинергический» синдром. Однако есть сходство симптомов с инфекциями ЦНС и дебютом шизофрении, особенно в тех случаях, когда отсутствуют указания на прием ребенком конкретного препарата или растения. В этом плане сложность представляют отравления скополамином, аэроном, скополией (отсутствует возбуждение, и «антихолинергический» синдром развивается параллельно развитию седации). В неясных случаях целесообразно провести фармакологическую пробу с галантамином (аминостигмином), вводя препарат однократно в воз-

растной дозе. Необходим тщательный контроль температуры тела ребенка.

Нарушения восприятия (галлюцинации) при интоксикации препаратами группы атропина обычно связаны с окружающей обстановкой («на стене пауки»), при шизофрении галлюцинации более абстрактны, в то же время больной не теряет способности увязывать отдельные моменты окружающей обстановки. Интересно отметить, что яркость галлюцинаций при отравлении подвержена суточным колебаниям — к вечернему времени они ярче, в то время как у больных шизофренией подобная периодика выражена не резко.

Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика

Она включает рутинные исследования, контроль ЭКГ (субэпикардальная ишемия миокарда в грудных отведениях), при возможности ЭЭГ (диссоциация между волнами медленной «сонной» электрической активности и возбужденным состоянием больного — при обычном ЭЭГ исследовании и нарушение кон-

вексительной поверхности потенциалов мозга при «картировании» ЭЭГ). Мониторное наблюдение у коматозных больных.

При химико-токсикологическом исследовании в биосредах определяют атропин или его гомологи.

Лечение

Принципы лечения включают:

1. стабилизацию состояния больного (интубацию, ИВЛ — если ребенок находится в глубокой коме, купирование антихолинергического психоза — если ребенок делириозный. К этапу стабилизации следует отнести попытку пробуждения коматозного больного назначением аминостигмина);

2. купирование острого интоксикационного психоза и стабилизацию состояния после него;
3. удаление невсосавшегося яда;
4. симптоматическую терапию.

Пункты 1 и 2 выполняют по общепринятым стандартам. У коматозных больных зонд в желудке оставляют, в мочевого пузырь вводят катетер.

Антидотными средствами при отравлениях М-холиноблокирующими средствами являются ингибиторы холинэстеразы, которые необходимо использовать на всех стадиях отравления. Некоторую трудность представляет выбор антидота. В качестве антидотных средств могут быть использованы centrally действующие карбаматы: физостигмин, аминостигмин и обратимый ингибитор холинэстеразы галантамин. (Михов Х., 1985; Величко В. И., Кирилук И. Г., 1984; Спивак Л. И., Райский В. А., Виленский Б. С., 1988). Препараты этой группы обладают способностью, временно блокируя гидролитические свойства холинэстеразы, вызывать накопление ацетилхолина в синапсе и таким образом вовлекать в передачу нервных импульсов те М-ХР, которые до отравления из-за низкой чувствительности к медиатору в передаче импульса не участвовали (рецепторный резерв). Кроме того, эти же препараты обладают способностью повышать чувствительность, sensibilizировать к ацетилхолину малочувствительные рецепторы и таким образом «рекрутировать» их в число функционирующих взамен заблокированных. Действие всех этих препаратов непродолжительно, и для поддержания функции синапсов на должном уровне в условиях длительной блокады М-ХР их приходится вводить повторно. Выбор конкретного препарата определяется особенностями его свойств, в частности выраженностью центрального действия, длительностью эффекта и... доступностью.

В настоящее время физостигмин не применяют из-за опасности вызываемых им остановок сердца. В США он запрещен FDA (Food and Drug Administration).

Галантамин является centrally действующим антихолинэстеразным веществом со значительно большей длительностью действия, чем у физостигмина. Выпускается в 0,1; 0,25; 0,5 и 1,0% растворах. Детям рекомендован в дозах 0,25—0,5 мг/кг в возрасте до 5 лет, 1,0—3,0 мг/кг до 11 лет и 4,0—7,0 мг/кг до 16 лет. При легких отравлениях удвоенную разовую дозу вводят подкожно, в более тяжелых случаях внутривенно с повторением введения внутримышечно через 15—20 минут и далее по показаниям через 2—3 часа с превышением (в крайних случаях) максимальной суточной дозы в 10 раз. К сожалению, в настоящее время запасы растительного источника для получения препарата находятся за рубежом и крайне истощены.

Безусловно, наиболее перспективным антидотом М-холиноблокирующих средств является аминостигмин, представляющий собой, как и физостигмин, несколько менее выраженное

центральное М-холинопотенцирующее средство. Производится синтетически в неограниченных количествах. Активность аминостигмина и его преимущество как в отношении эффективности, так и длительности действия перед галантамином доказаны как в эксперименте, так и в клинике (Прозоровский В. Б. с соавт., 1992; 1994; Великова В. Д., 1995). Дозировка для детей пока не разработана. Взрослым при отравлении легкой степени вводят 2 мг внутримышечно с повторением через 90 мин. При средней степени тяжести — 2 мг внутривенно и через 60—90 мин дважды повторно внутримышечно. В тяжелых случаях — 2 мг внутривенно и через 15 мин, 2 мг внутримышечно с последующими повторениями по показаниям. В крайне тяжелых случаях допустимо введение препарата до 14 мг в сутки. Учитывая, что в процессе лечения было обращено внимание на сниженную выносливость к аминостигмину у лиц с малой массой тела, дозы для детей должны быть уменьшены. При пересчете на кг массы тела при отравлении легкой степени — 0,025—0,03 мг/кг, средней тяжести — 0,04—0,05 мг/кг, тяжелой — до 0,1 мг/кг. Установлено, что дозы аминостигмина приблизительно в 10 раз меньше доз галантамина. Положительным в действии аминостигмина является то, что он быстро устраняет галлюцинации, психомоторное возбуждение, тахикардию и повышение артериального давления, восстанавливает сознание и память, нормализует психику, реакцию на окружающее, ориентировку и речь, уменьшает нарушения координации движений, головокружение, тошноту. В процессе лечения целесообразно контролировать ЭКГ и активность холинэстеразы крови, которая должна быть в пределах 30—50% от нормы. На ЭКГ после аминостигмина отмечается удлинение интервала PQ и незначительное расширение комплекса QRS, однако без превышения пределов нормы.

При отравлении средней степени тяжести для устранения тахикардии может быть использован прозерин (0,1 мл 0,05% раствора на год жизни 3 раза в день). Добиваться устранения центральных симптомов с помощью прозерина не следует, поскольку этот препарат плохо проникает через гематоэнцефалический барьер. Для устранения мидриаза и паралича accommodation, если они сочетаются с головной болью и вызывают беспокойство, в конъюнктивальные мешки обоих глаз могут быть закапаны М-холиномиметики пилокарпин или ацеклидин.

Существует типоспецифичность действия аминостигмина при отравлении различными антихолинэргическими ядами. Из побочных

эффектов следует отметить брадикардию и гипотензию, которые выражены в наибольшей степени через 10—20 мин после назначения аминостигмина, легкую гиперемию кожных покровов, элементы бронхоспазма (редко) и эмоциональную лабильность больных после купирования делирия. Из более серьезных побочных эффектов следует обратить внимание на динамику комплекса QRS: расширение комплекса (до 0,12 с) является показанием для прекращения дальнейшего лечения аминостигмином. Это особенно важно в условиях отравления amitriptином и другими ТЦА. При отравлении димедролом первичное назначение аминостигмина (на догоспитальном этапе) часто приводит к развитию судорожного синдрома (Бидерман Ф. М., 1993. устное сообщение), поэтому при отравлении димедролом препаратом выбора является галантамин, аминостигмин назначают только в комбинации с реланиумом.

При купировании делирия (или лечении комы 1) аминостигмин следует развести в 20,0 мл 5% раствора глюкозы, вводить методом титрования в вену, с интервалом в 15 мин; и только после стабилизации состояния больного для профилактики рецидивов делирия или комы аминостигмин можно назначить в мышцу, в средней дозе из расчета 0,04—0,05 мг/кг массы.

Опыт лечения аминостигмином делириозных и коматозных состояний, которые возникают при отравлении антихолинэргическими средствами, позволяет считать, что если в ближайший час купирующий или пробуждающий эффекты аминостигмина не развиваются, следует применять иные методы лечения или комбинировать аминостигмин с другими препаратами.

Для лечения делирия можно рекомендовать комбинацию аминостигмина и рибоксина (последний повышает судорожный порог, увеличивает седацию больных в делирии и устраняет резистентную к лечению аминостигмином тахикардию). В условиях развернутого «антихолинэргического» синдрома нейролептики (даже избирательного типа действия) назначать не рекомендуется из-за опасности развития гипертермии, аритмий и нарушений гемодинамики в целом.

Резистентность антихолинэргического делирия к проводимому антагонистами лечению является показанием для перевода ребенка в отделение интенсивной терапии, где лечение продолжают, назначая барбитураты короткого действия для первичного развития седации (тиопентал, гексенал дробно в вену, медленно, из расчета 30—40 мг/кг массы, под контролем ЭКГ и дыхания), а затем проводят инфузионную терапию, в состав которой включают натрия оксибутират. Следует помнить, что после назначения барбитуратов на фоне предшествующего лечения аминостигмином необходимо проводить тщательное (мониторное) наблюдение за состоянием дыхания, АД, КОС, электролитов и температуры тела у ребенка! При лечении «антихолинэргического» синдрома оксибутиратом натрия обязательным компонентом терапии становится калия хлорид (из расчета 1/10 1% раствора KCl от дозы вводимого оксибутирата натрия). При переходе «антихолинэргического» синдрома в «симпатолитический» проводить мероприятия по лечению экзотоксического шока (см соответств. раздел). В таблице 106 представлены возможные результаты сочетания аминостигмина с препаратами других групп.

Таблица 106

Возможные результаты сочетания аминостигмина с препаратами других фармакологических групп на фоне «антихолинэргического» синдрома

Препарат	ЧСС	Тонус бронхов	АД	Примечание
промедол	---	+++	---	потенцирующие эффекты (опасность блоков проведения)
реланиум	-	+	---	суммация действия (опасность блоков проведения)
натрия оксибутират	+	±	-	натрия оксибутират назначать с растворами калия
фенотиазины (седативные нейролептики)	+	-	---	опасность гипотензии, аритмии
фенотиазины (антипсихотические нейролептики)	+	-	---	опасность гипертермии, блоков проведения
рибоксин	±	±	-	усиление антипсихотического действия аминостигмина
магния сульфат	-	-	-	опасность гипотензии, рвота
тиопентал	+	+	---	«вагусные рефлексы», коллапс, остановка дыхания
растворы калия	-	±	-	блоки проведения, аритмии. При назначении контроль электролитов обязателен!

+ усиление эффекта, - ослабление эффекта, ± эффект непредсказуем.

Особенности токсикогенной и соматогенной фаз, на которые следует обратить внимание

Все М-холиноблокаторы вызывают развитие антихолинергического синдрома с характерными признаками интоксикации; глубина и тяжесть этого синдрома зависят от особенностей действия яда.

1. В токсикогенной фазе при купировании антихолинергического синдрома тщательно дозировать аминостигмин: препарат разводить, вводить методом титрования в вену, под контролем

гемодинамики и ЭКГ (расширение комплекса QRS более 0,12 с — абсолютное противопоказание для дальнейшего назначения аминостигмина при отравлении любым антихолинергическим ядом!). При отравлении димедролом аминостигмин комбинировать с реланиумом. Для профилактики рецидивов делирия назначать рибоксин.

2. В соматогенной фазе проводить лечение осложнений (пневмонии, ателектаза).

7. Отравления противогистаминными средствами (H_1 -литиками)

Димедрол (дифенгидрамин, бенадрил), пипольфен (прометазин, фенерган), супрастин, тавегил, хлорфенирамин (телдрин, хлортриметон), селдан, циклизин (мазерин), астемизол (гисманал), трексил (терфенадин), кларитин (лоратидин), кестин (эбастин), зиртек (цетиризин), гистимет (левокабастин)

Общие положения

В настоящее время интоксикации противогистаминными препаратами занимают одно из ведущих мест среди лекарственных отравлений. Причиной отравлений являются случайные проглатывания препаратов детьми, а также передозировка по вине врачей или родителей (прием таблеток для взрослых) (Ускова Н. В., 1977).

С появлением на российском рынке многочисленных средств «от простуды» увеличилась и частота отравлений антигистаминными средствами, поскольку именно они определяют токсичность зарубежных «тройчаток» и «пятерчаток».

Несколько лет тому назад (1990—1993) особой популярностью среди подростков пользовались комбинации антигистаминных препаратов, центральных холиноблокаторов и этанола, которые применяли с целью наркотического действия.

Однако не все H_1 -литики одинаково опасны. «Приоритет» здесь безусловно принадлежит препаратам, обладающим центральным (седа-

тивным) и холинолитическим действием. К ним относятся димедрол (дифенгидрамин), пипольфен (прометазин), супрастин (хлорпирибензамин), тавегил (клемастин) и др. Не исключено угнетение ЦНС от препаратов, не вызывающих холинолитических эффектов, но приводящих к седации, например хлорфенирамина (хлортриметона), азатадина (оптимина) и др. В последнее время появилось так называемое второе поколение H_1 -литиков, не проникающих через гематоэнцефалический барьер и не обладающих холинолитической активностью, — это терфенадин (телдан), астемизол (гисманал), лоратидин (кларитин). Их фармакодинамика имеет, по-видимому, другую направленность. Так, описаны смертельно опасные нарушения ритма сердца при совместном приеме противогрибкового препарата кетоконазола с терфенадином или астемизолом (Бендер К. И., Луцевич А. Н., 1988), а также селдана, примененного в изолированном виде (Osborn H., 1993, устное сообщение).

Фармакокинетика H_1 -литиков

Фармакокинетика H_1 -литиков — переменна. Так, показатель биодоступности составляет у димедрола 40%, пипольфена 25%, хлорфенирамина 34%, терфенадина, астемизола, лоратидина — от 80 до 90%. Все препараты быстро всасываются, и их максимальная концентрация в крови возникает примерно через 1 час, но первые признаки интоксикации могут появиться уже через 10—20 минут. Объем кажущегося распределения у димедрола 12 л/кг, у пипольфена 13 л/кг, у хлорфенирамина 7,5 л/кг, у астемизола 250 л/кг (!) (Бендер К. И., Луцевич А. Н., 1988). Элиминация первого поколения H_1 -литиков осуществляется за счет биотрансформации в печени (метилирование, образование N-оксидов) и экскреции неактивных метаболитов с мочой и желчью (Гусель В. А., Маркова И. В., 1989). С желчью могут попадать в

кишечник и неметаболизированные молекулы некоторых препаратов, в частности димедрола; вновь всасываясь, они могут ухудшать состояние больного. В неизменном виде выделяются почками не более 1—6% принятой дозы этой группы лекарственных средств. Кинетика препаратов второго поколения изучена пока недостаточно. Токсическими для детей первых лет жизни являются 100—150 мг димедрола и пипольфена. На схеме 13 представлена биотрансформация димедрола (дифенгидрамина).

Из схемы 13 следует, что основным продуктом биотрансформации димедрола является глютаминовый конъюгат дифенилметоксиуксусной кислоты. Это дает объяснение факту, часто наблюдаемому в клинике: развитие гиперкинезов и судорог при отравлении димедролом, по-

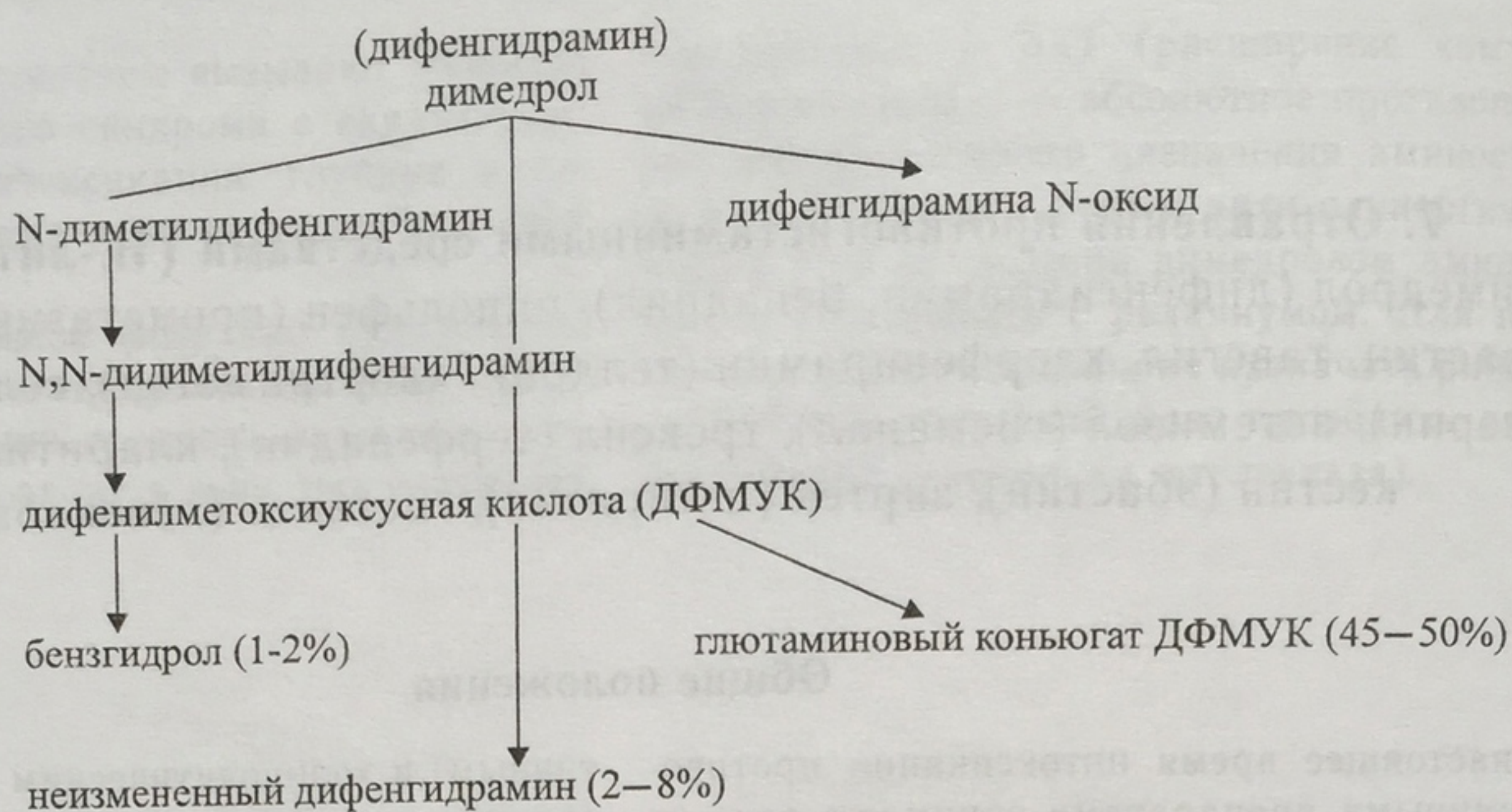


Схема 13. Биотрансформация димедрола

скольку эндогенная глютаминовая кислота является основным возбуждающим медиатором ЦНС. Можно предположить, что этот конъюгат имеет отношение к развитию судорожного синдрома, наблюдаемого при отравлении димедролом. Терапевтические концентрации в плазме крови для димедрола, пипольфена и хлорфенирамина составляют от 0,025 до 0,1 мг/л,

0,1 до 0,4 мг/л и от 0,017 до 0,2 мг/л соответственно.

Токсические концентрации этих же веществ составляют от 0,2 до 2 мг/л (димедрол), от 1 до 2 мг/л (пипольфен) и от 20 до 30 мг/л (хлорфенирамин).

Летальная концентрация димедрола в плазме крови превышает 10 мг/л.

Патогенез и клиника отравления

Механизм интоксикации этой группой препаратов еще не совсем ясен. Известно, что они вмешиваются в кинетику и эффекты многих медиаторов ЦНС; H_1 -литики, помимо блокирования H_1 -рецепторов, вызывают противосеротониновый, холинолитический эффекты и вмешиваются в судьбу дофамина, усиливая его активность.

Основное в клинической картине отравления — изменение функции центральной нервной системы, проявляющееся, в одних случаях, в первоначальном психомоторном возбуждении, а в других — сразу в появлении вялости, сонливости с понижением мышечного тонуса, сухожильных рефлексов. В обоих случаях возможно возникновение гиперкинезов — мышечных вздрагиваний, подергиваний, движений типа атетоза или тонико-клонических судорог, напоминающих иногда стрихнинные судороги. Также в обоих случаях отмечаются нарушения психики от потери ориентации до галлюцинаций и бреда. У детей эти симптомы наблюдаются через 1,5—3 часа после приема препаратов внутрь. При умеренной степени отравления преобладает «антихолинергический» синдром:

тахикардия, гипер/нормотензия, мидраз, сухость слизистых оболочек, гиперемия лица. При переходе в сопор и кому превалирует «альфа-адренолитический» синдром: тахикардия, мидриаз, снижение АД, тяжелая мышечная гипотония. Эти симптомы — результат воздействия на вегетативные структуры ЦНС: диэнцефалон, мезэнцефалон, парасимпатические бульбарные центры.

Основным отличием «антихолинергического» синдрома при отравлении H_1 -блокаторами, по сравнению с таковыми при отравлении препаратами группы атропина, является высокая судорожная готовность, в том числе, при назначении аминостигмина и других холинопозитивных средств с М-миметической активностью.

В целом, динамика клинической картины при отравлении антигистаминными соединениями развивается как синдром оглушения, при нарастании симптоматики которого проявляются элементы избирательной токсичности антигистаминных средств, а именно судорожный синдром. Наиболее отчетливо этот синдром выявляется при отравлении димедролом.

На схеме 14 представлена динамика развития синдрома оглушения при приеме этого препарата.

Скорость развития синдрома оглушения зависит от количества принятого яда, наличия токсических «добавок» (в основном этанола и барбитуратов), а также от пути введения токсиканта (на сегодня ингаляционный путь введения знаком подросткам).

Маленьким детям обычно родители вызывают «скорую помощь» при развитии первой стадии. Подростки принимают препарат для получения состояния, характерного для 2-й стадии течения синдрома оглушения. Именно психовестибулярные нарушения и воспринимаются ими как «приход», «кайф». На этом уровне, в кратковременные промежутки частично проясняющегося сознания, возможно установить хотя бы формальный контакт с больным, необходимый для каких-либо сведений из анамнеза, «влезть в делирий».

Шум, окрик, хлопок в ладоши могут спровоцировать делирий или его рецидив, психомо-

торное возбуждение и даже вызвать судорожный синдром, особенно при отравлении димедролом.

Вегетативный компонент «антихолинергического» синдрома присутствует с самого начала интоксикации: мидриаз, блестящие черные глаза, тахикардия наряду с ускоренным мышлением, настороженностью, с элементами агрессивности, являются типичными для отравления димедролом. Определяется сухая кожа и слизистые, нарушается нормальное глотание из-за сухости полости рта, глотки, снижается перистальтика кишечника.

При аускультации сердца определяется ритм галопа, акцент второго тона на аорте. Появление третьего тона на верхушке следует расценивать как неблагоприятный признак, который может свидетельствовать о начале развития декомпенсации миокарда. На ЭКГ регистрируют субэпикардальную ишемию миокарда, увеличение интервала Q — T, в том числе при действии препаратов II-го поколения (Рязанцев С. В., 1997).

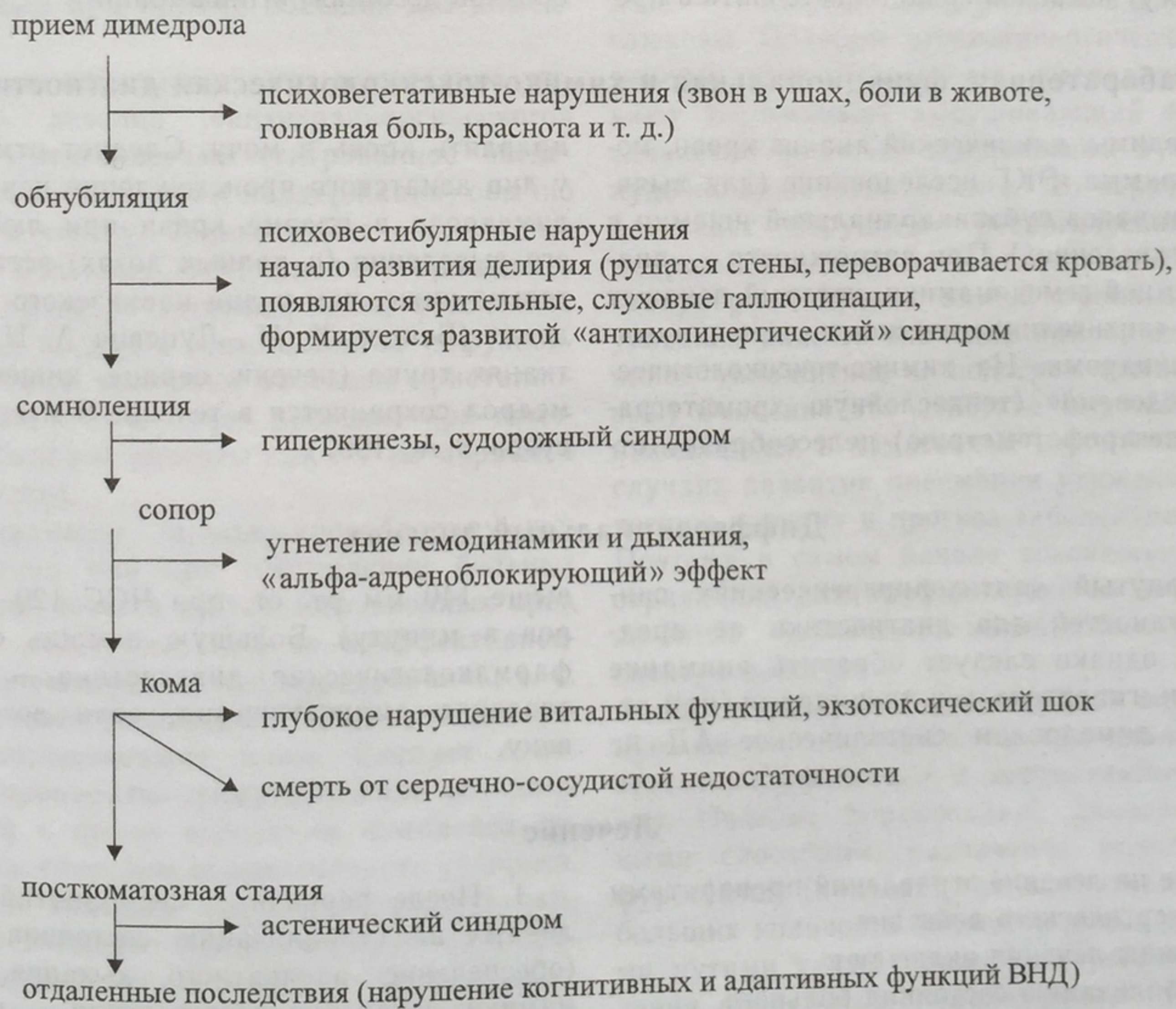


Схема 14. Динамика развития синдрома оглушения при отравлении димедролом

В ответ на просьбу прочитать, что написано на плакате, висящем на противоположной стене, подросток мгновенно реагирует и, захлебываясь, рассказывает о несуществующем плакате и надписях. Определяется ускоренное, инкогерентное, скачкообразное мышление с элементами бреда в ответ на зрительные и даже слуховые галлюцинации. В такие моменты подростки асоциальны, агрессивны, с направлением агрессии во внешнюю среду, а это означает, что они опасны для окружающих и нуждаются в специализированной токсикологической помощи.

Необходимо отметить, что в сравнительном плане тахикардия и гипертензия при отравлении димедролом менее выражены, чем тахикардия и гипертензия при отравлении амитриптилином и эфедрином.

При переходе в третью стадию интоксикации наибольшую опасность представляет судорожный синдром. Его предвестниками могут быть умеренно-выраженные гиперкинезы. Судороги обычно клонико-тонические, напоминающие таковые при эпилептическом припадке. Первично генерализованные или серийные судороги могут косвенно свидетельствовать о пре-

морбидном фоне и осложнять прогноз. В третьем периоде отравления сохраняется тахикардия, мидриаз, сухость кожных покровов и слизистых, однако артериальное давление начинает постепенно снижаться, формируется сопор и в последующем — кома.

При глубокой коме развивается экзотоксический шок, при котором формируется синдром малого выброса на фоне низкого ОПС. В результате возникает декомпенсация гемодинамики и развивается острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Следует отметить, что внезапно возникающая брадикардия является неблагоприятным прогностическим признаком. Для интоксикации димедролом, в отличие от адренотропных средств и трициклических антидепрессантов, жизнеопасные аритмии не очень характерны, если они и возникают, то в большей степени у лиц с преморбидным фоном.

Посткоматозный период отравления сопровождается развитием токсической астении. Опасность представляют также осложнения со стороны легких: ателектазирование (образующееся вследствие сухости слизистых оболочек органов дыхания) и пневмонии.

Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика

Необходимы: клинический анализ крови, мочи, ионограмма, ЭКГ исследование (для выявления признаков субэпикардиальной ишемии в грудных отведениях). При возможности — анализ системной гемодинамики, который покажет наличие «антихолинергического» гемодинамического синдрома. На химико-токсикологическое исследование (тонкослойную хроматографию и спектрофотометрию) целесообразно от-

правлять кровь и мочу. Следует отметить, что у лиц азиатского происхождения концентрация димедрола в плазме крови при любых путях его выведения (в равных дозах) всегда значительно ниже, чем у лиц кавказского происхождения (Бендер К. И., Луцевич А. Н., 1988). В тканях трупа (печени, сердце, кишечнике) димедрол сохраняется в течение 6 месяцев (Порсуков Э. А., 1997).

Дифференциальный диагноз

Развернутый «антихолинергический» синдром трудностей для диагностики не представляет, однако следует обратить внимание на степень гипертензии и тахикардии (при отравлении димедролом систолическое АД не

выше 140 мм рт. ст. при ЧСС 120—140 ударов в минуту). Большую помощь оказывает фармакологическая диагностика — пробное введение аминистигмина, если возможно, в вену.

Лечение

Похоже на лечение отравлений препаратами антихолинергического действия.

Принципы лечения включают:

1. Стабилизацию состояния больного.
2. Введение антагонистов.
3. Симптоматическую терапию.
4. Удаление яда и активную детоксикацию.
5. Реабилитационное лечение.

1. После первичных мероприятий, направленных на стабилизацию состояния больного (обеспечение адекватного дыхания, гемодинамики, остановки кровотечения, — подростки часто режут себе вены), необходимо назначить галантамин как наиболее безопасный при отравлении димедролом препарат или аминистигмин + реланиум.

2. Неконкурентные антагонисты — галантамин, аминостигмин — необходимо ввести, так как при их отсутствии успокаивающий эффект бензодиазепинов не выражен. Альтернативой является введение оксибутирата натрия, однако следует помнить о возможных осложнениях, которые он способен вызвать в этих условиях (особенно у больного, которому еще не проведена инфузионная терапия), — гипокалиемию, судороги. Оксибутират натрия лучше вводить (медленно!!) в вену, т. к. внутримышечное введение создает условия неконтролируемой длительности действия.

В крайнем варианте можно рекомендовать внутримышечное введение тиопентала натрия (40—60 мг/кг) или ввести его, если возможно, дробно в вену по 300 мг, разводя в 5% р-ре глюкозы (взрослому). Последний метод лечения желательно осуществлять в условиях стационара или там, где есть наготове дыхательная аппаратура. Следует отметить бесполезность и опасность нейролептиков: сила их действия недостаточна (в данных условиях), а снижение АД из-за альфа-блокирующего действия может потенцировать ганглиоблокирующий эффект, наблюдаемый при приеме больших доз димедрола.

Практика показывает, что проведение настойчивого лечения «антихолинергического» синдрома антагонистами (титрованное введение в дозах насыщения и поддержания) обычно приводит к успеху. Только после «первичного контакта» больному можно начать промывать желудок, провести энтеросорбцию, обеспечить стабильный подход к вене. В состав инфузионной программы включают растворы кристаллоидов, калия; «закисление» проводят при помощи аскорбиновой кислоты (до 1 г на первые 4 часа инфузии).

При развитии «альфа-адреноблокирующего» синдрома или при поступлении больных в состоянии комы в состав инфузионных сред включают декстраны; при их неэффективности — вазопрессоры (лучше норадреналин, т. к. он не вызывает увеличение ЧСС), проводят лечение экзотоксического шока. Следует отметить, что препараты, стимулирующие моторику кишечника с целью эвакуации комплекса сорбент + яд, способны спровоцировать судороги.

Большое значение имеет длительность «антихолинергического» синдрома и глубина психопатологической гиперпродукции. Установлено, что яды с высокой аффинностью к центральным холинорецепторам, обладающие большим периодом полувыведения, способны вызвать длительные нарушения ВНД человека, которые сохраняются не только в соматогенной фазе, но и

в отдаленный период, который называют периодом последствий (Софронов Г. А., 1989). Поэтому одной из главных задач фармакотерапии при отравлении димедролом является купирование «антихолинергического» синдрома. Эти задачи помогает решать и симптоматическая терапия.

3. Одним из эффективных препаратов для потенцирования действия аминостигмина, реланиума является рибоксин (сведений об интеракциях рибоксина с оксибутиратом натрия у нас нет). В этих комбинациях он оказывает умеренное седативное, противосудорожное, гипотензивное действие (Афанасьев В. В., 1994; Лукин В. А., 1995). Недостатком препарата является необходимость введения крайне высоких доз: до 20 мг/кг (болюс) + 20 мг/кг внутривенно, капельно в течение 4—6 часов на 5% (10%) р-ре глюкозы (поддерживающее введение). Второй группой средств, направленных на ограничение периферических проявлений «антихолинергического» синдрома, являются блокаторы кальциевых каналов. На наш взгляд, препаратом выбора является форион, который назначают в вену капельно в большой дозе — 1 мкг/(кг·мин), разводя в 5% растворе глюкозы. Подобно антихолинергическим соединениям антигистаминные препараты оказывают выраженный высушивающий эффект на слизистые оболочки дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта. В первом случае возникает нарушение реологических свойств мокроты, повышение ее вязкости, возможность «закупорки» бронха вязкой пробкой. (В этих условиях важное значение приобретает постоянное увлажнение и подогрев вдыхаемых газов.) Особенно это действие выражено у лиц, находящихся в коматозном состоянии. В таких случаях развитие пневмонии утяжеляет клиническую картину и прогноз заболевания вообще. Поэтому в самом начале токсикогенной фазы отравления для профилактики (а затем и для лечения) назначают антибиотики широкого спектра действия.

Для уменьшения концентрации в крови наилучшим способом является гемодиализ, но достаточно эффективен и перитонеальный диализ. Полезно форсирование диуреза различными способами: назначение мочегонных — фуросемида (лазикса) или маннитола, введение больших количеств жидкости всеми возможными путями также приводит к усилению выведения препаратов. Гемоперфузию (2—3 ОЦК) проводят со скоростью 150—200 мл/мин. Даже в тяжелом случае через 1,5 часа отмечают стабилизацию кровообращения, нормализацию АД, дыхания, а через 2—2,5 часа — появление

спонтанных движений, появление реакции зрачков на свет. При тяжелых отравлениях после прекращения гемоперфузии продолжают форсирование диуреза в течение 2—3 дней (Springer W. et al., 1987).

Одновременно следует проводить коррекцию электролитного баланса — введение препаратов калия и натрия под контролем их содержания в плазме. Назначают эссенциале и липостабил, для предупреждения гипопроteinемии вводят препараты аминокислот и плазму крови в количестве 30—40 мл/(кг·сут).

Реабилитация лиц, перенесших острое отравление антихолинергическими средствами, представляет собой сложную проблему, т. к. эти больные предпочитают повторно не обра-

щаться по месту лечения, В. А. Лукиным (1995) было установлено, что развитие и течение токсической астении после перенесенного отравления антихолинергическим соединением сопровождается разнонаправленными по глубине нарушениями когнитивных и адаптивных функций человека. Эти нарушения сохраняются вплоть до 15-го и даже 30-го дня после острого отравления. Автор показал возможность проводить «раннюю профилактику» ментальных нарушений путем назначения рибоксина в ранней токсикогенной фазе отравления.

В таблице 107 представлены возможные результаты назначения различных фармакологических средств на фоне отравления димедролом.

Таблица 107

Возможные результаты сочетания димедрола с препаратами других фармакологических групп

Препарат	ЧСС	АД	Тонус бронхов	Примечание
эфедрин	+++	++	—	возникновение жизнеопасных аритмий, фибрилляция, последующая рефрактерность гемодинамики к вазопрессорам
допмин	+	++	—	пригоден для лечения рефрактерного шока в комбинации с норадреналином в дозах не более 10 мкг/(кг·мин)
промедол + реланиум	—	—	±	комбинация неконкурентных антагонистов, применение промедола может снизить «судорожный порог», комбинация опасна угнетением дыхания
оксибутират натрия	—	—	—	пригоден в качестве дополнительного противосудорожного средства, способен усугубить гипокалиемию и на ее фоне вызвать судороги, вводить только с реланиумом и хлоридом калия
галантамин	—	±	±	при отравлении димедролом является препаратом выбора среди других неконкурентных антагонистов
аминостигмин	---	—	+	понижает порог судорожной активности при отравлении димедролом, вводить только с реланиумом
рибоксин	—	—	—	неконкурентный антагонист слабой силы действия, способен потенцировать действие реланиума, галантамина, аминостигмина, промедола

+ усиление функции, — ослабление функции, ± эффект непредсказуем.

Особенности течения токсикогенной и соматогенной фаз отравления антигистаминными соединениями, на которые следует обращать внимание

Токсикогенная фаза

1. При внешнем осмотре больного необходимо оценить стадию синдрома оглушения и выраженность «антихолинергического» синдрома, предупредить (купировать) судорожный синдром, провести профилактику рецидивов «антихолинергического» синдрома, раннюю профи-

лактику нарушений когнитивных функций и системы дыхания.

2. При функциональном исследовании необходим ЭКГ контроль. Забор биосред (крови, мочи).

Соматогенная фаза

Лечение ателектаза, пневмонии, когнитивных нарушений.

Описание случая (собственное наблюдение)

Подросток Р., 14 лет, доставлен из дома бригадой «скорой помощи» в ЦЛО НИИСП им. Джанелидзе 13.12.90 в 18.10 с острым отравлением димедролом средней степени тяжести. Препарат принял 4—5 ч назад, цель не известна. «Скорую» вызвали родители.

На догоспитальном этапе промыт желудок, в вену введено 10 мг реланиума в 20,0 мл 40% р-ра глюкозы.

При поступлении — психомоторное возбуждение, делирий с тактильными галлюцинациями (кричит от боли и царапает предплечье из-за

того, что «из кожи растут большие черные волосы, которые опасны»), однако во время кратковременных «светлых промежутков» на вопросы отвечает, частично ориентирован в месте, времени. Слова произносит отрывисто; тревожен, напуган. Кожа сухая, теплая, лицо гиперемировано, мидриаз 8 мм обоих зрачков, язык сухой, обложен налетом, пульс 116/мин; АД 130/90; ЧД 32/мин, акцент 2-го тона на аорте, перистальтика кишечника снижена, коленные рефлексы повышены на обеих ногах.

Травмы головы и конечностей не обнаружено.

Другие сведения из анамнеза не известны.

Просьбу психиатра складывать вырванные волосы на тумбочку выполняет, сосредоточен, погружен в работу, возбуждается периодически, при возбуждении кричит.

Д-з: острое отравление димедролом средней степени тяжести, «антихолинергический» синдром, делирий.

Введено: 0,5 мл 0,1% раствора аминостигмина + 10 мг реланиума в мышцу; через 10 минут — в вену рибоксин из расчета 7 мг/кг в 400 мл 5% раствора глюкозы, далее инфузионная терапия умеренным объемом, кислотный форси-

рованный диурез. Через 1 ч после поступления — сознание ясное, на вопросы отвечает правильно (принял 10 таблеток димедрола, «...приятель сказал, что будет кайфово...», «колеса» запивал красным вином, примерно 200,0 г; «вино хорошее», принимает препараты впервые в жизни), мидриаз сохраняется, пульс 100/мин, АД 120/80, ЧД 26/мин.

Через 7 часов после поступления повторили введение аминостигмина и реланиума в тех же дозах.

Ночь провел спокойно, спал, утром клиники «антихолинергического» синдрома не определяется. Консультация психиатра: на учете в психоневрологическом диспансере не состоит; конфликт с родителями — реакция на ситуацию, выписан домой к родителям.

При выписке (13.00) — на выходе из НИИСП — рецидив возбуждения, устрашающие галлюцинации («розовые слоны»), — госпитализирован повторно, состояние купировано аминостигмином. Оставлен на сутки в Центре лечения отравлений, переведен в психиатрическую больницу № 3 для уточнения диагноза (дебют шизофрении?).

Время	Температура	Пульс	ЧД	АД	Сатурация	Состояние	Лечение	Примечания
08.00	36,5	90	18	120/80	98	Сознание ясное	0,5 мл 0,1% аминостигмина + 10 мг реланиума в мышцу	
09.00	36,6	92	18	120/80	98	Сознание ясное		
10.00	36,7	94	18	120/80	98	Сознание ясное		
11.00	36,8	96	18	120/80	98	Сознание ясное		
12.00	36,9	98	18	120/80	98	Сознание ясное		
13.00	37,0	100	18	120/80	98	Сознание ясное		
14.00	37,1	102	18	120/80	98	Сознание ясное		
15.00	37,2	104	18	120/80	98	Сознание ясное		
16.00	37,3	106	18	120/80	98	Сознание ясное		
17.00	37,4	108	18	120/80	98	Сознание ясное		
18.00	37,5	110	18	120/80	98	Сознание ясное		
19.00	37,6	112	18	120/80	98	Сознание ясное		
20.00	37,7	114	18	120/80	98	Сознание ясное		
21.00	37,8	116	18	120/80	98	Сознание ясное		
22.00	37,9	118	18	120/80	98	Сознание ясное		
23.00	38,0	120	18	120/80	98	Сознание ясное		
00.00	38,1	122	18	120/80	98	Сознание ясное		
01.00	38,2	124	18	120/80	98	Сознание ясное		
02.00	38,3	126	18	120/80	98	Сознание ясное		
03.00	38,4	128	18	120/80	98	Сознание ясное		
04.00	38,5	130	18	120/80	98	Сознание ясное		
05.00	38,6	132	18	120/80	98	Сознание ясное		
06.00	38,7	134	18	120/80	98	Сознание ясное		
07.00	38,8	136	18	120/80	98	Сознание ясное		
08.00	38,9	138	18	120/80	98	Сознание ясное		
09.00	39,0	140	18	120/80	98	Сознание ясное		
10.00	39,1	142	18	120/80	98	Сознание ясное		
11.00	39,2	144	18	120/80	98	Сознание ясное		
12.00	39,3	146	18	120/80	98	Сознание ясное		
13.00	39,4	148	18	120/80	98	Сознание ясное		
14.00	39,5	150	18	120/80	98	Сознание ясное		
15.00	39,6	152	18	120/80	98	Сознание ясное		
16.00	39,7	154	18	120/80	98	Сознание ясное		
17.00	39,8	156	18	120/80	98	Сознание ясное		
18.00	39,9	158	18	120/80	98	Сознание ясное		
19.00	40,0	160	18	120/80	98	Сознание ясное		
20.00	40,1	162	18	120/80	98	Сознание ясное		
21.00	40,2	164	18	120/80	98	Сознание ясное		
22.00	40,3	166	18	120/80	98	Сознание ясное		
23.00	40,4	168	18	120/80	98	Сознание ясное		
00.00	40,5	170	18	120/80	98	Сознание ясное		
01.00	40,6	172	18	120/80	98	Сознание ясное		
02.00	40,7	174	18	120/80	98	Сознание ясное		
03.00	40,8	176	18	120/80	98	Сознание ясное		
04.00	40,9	178	18	120/80	98	Сознание ясное		
05.00	41,0	180	18	120/80	98	Сознание ясное		
06.00	41,1	182	18	120/80	98	Сознание ясное		
07.00	41,2	184	18	120/80	98	Сознание ясное		
08.00	41,3	186	18	120/80	98	Сознание ясное		
09.00	41,4	188	18	120/80	98	Сознание ясное		
10.00	41,5	190	18	120/80	98	Сознание ясное		
11.00	41,6	192	18	120/80	98	Сознание ясное		
12.00	41,7	194	18	120/80	98	Сознание ясное		
13.00	41,8	196	18	120/80	98	Сознание ясное		
14.00	41,9	198	18	120/80	98	Сознание ясное		
15.00	42,0	200	18	120/80	98	Сознание ясное		
16.00	42,1	202	18	120/80	98	Сознание ясное		
17.00	42,2	204	18	120/80	98	Сознание ясное		
18.00	42,3	206	18	120/80	98	Сознание ясное		
19.00	42,4	208	18	120/80	98	Сознание ясное		
20.00	42,5	210	18	120/80	98	Сознание ясное		
21.00	42,6	212	18	120/80	98	Сознание ясное		
22.00	42,7	214	18	120/80	98	Сознание ясное		
23.00	42,8	216	18	120/80	98	Сознание ясное		
00.00	42,9	218	18	120/80	98	Сознание ясное		
01.00	43,0	220	18	120/80	98	Сознание ясное		
02.00	43,1	222	18	120/80	98	Сознание ясное		
03.00	43,2	224	18	120/80	98	Сознание ясное		
04.00	43,3	226	18	120/80	98	Сознание ясное		
05.00	43,4	228	18	120/80	98	Сознание ясное		
06.00	43,5	230	18	120/80	98	Сознание ясное		
07.00	43,6	232	18	120/80	98	Сознание ясное		
08.00	43,7	234	18	120/80	98	Сознание ясное		
09.00	43,8	236	18	120/80	98	Сознание ясное		
10.00	43,9	238	18	120/80	98	Сознание ясное		
11.00	44,0	240	18	120/80	98	Сознание ясное		
12.00	44,1	242	18	120/80	98	Сознание ясное		
13.00	44,2	244	18	120/80	98	Сознание ясное		
14.00	44,3	246	18	120/80	98	Сознание ясное		
15.00	44,4	248	18	120/80	98	Сознание ясное		
16.00	44,5	250	18	120/80	98	Сознание ясное		
17.00	44,6	252	18	120/80	98	Сознание ясное		
18.00	44,7	254	18	120/80	98	Сознание ясное		
19.00	44,8	256	18	120/80	98	Сознание ясное		
20.00	44,9	258	18	120/80	98	Сознание ясное		
21.00	45,0	260	18	120/80	98	Сознание ясное		
22.00	45,1	262	18	120/80	98	Сознание ясное		
23.00	45,2	264	18	120/80	98	Сознание ясное		
00.00	45,3	266	18	120/80	98	Сознание ясное		
01.00	45,4	268	18	120/80	98	Сознание ясное		
02.00	45,5	270	18	120/80	98	Сознание ясное		
03.00	45,6	272	18	120/80	98	Сознание ясное		
04.00	45,7	274	18	120/80	98	Сознание ясное		
05.00	45,8	276	18	120/80	98	Сознание ясное		
06.00	45,9	278	18	120/80	98	Сознание ясное		
07.00	46,0	280	18	120/80	98	Сознание ясное		
08.00	46,1	282	18	120/80	98	Сознание ясное		
09.00	46,2	284	18	120/80	98	Сознание ясное		
10.00	46,3	286	18	120/80	98	Сознание ясное		
11.00	46,4	288	18	120/80	98	Сознание ясное		
12.00	46,5	290	18	120/80	98	Сознание ясное		
13.00	46,6	292	18	120/80	98	Сознание ясное		
14.00	46,7	294	18	120/80	98	Сознание ясное		
15.00	46,8	296	18	120/80	98	Сознание ясное		
16.00	46,9	298	18	120/80	98	Сознание ясное		
17.00	47,0	300	18	120/80	98	Сознание ясное		
18.00	47,1	302	18	120/80	98	Сознание ясное		
19.00	47,2	304	18	120/80	98	Сознание ясное		
20.00	47,3	306	18	120/80	98	Сознание ясное		
21.00	47,4	308	18	120/80	98	Сознание ясное		
22.00	47,5	310	18	120/80	98	Сознание ясное		
23.00	47,6	312	18	120/80	98	Сознание ясное		
00.00	47,7	314	18	120/80	98	Сознание ясное		
01.00	47,8	316	18	120/80	98	Сознание ясное		
02.00	47,9	318	18	120/80	98	Сознание ясное		
03.00	48,0	320	18	120/80	98	Сознание ясное		
04.00	48,1	322	18	120/80	98	Сознание ясное		
05.00	48,2	324	18	120/80	98	Сознание ясное		
06.00	48,3	326	18	120/80	98	Сознание ясное		
07.00	48,4	328	18	120/80	98	Сознание ясное		
08.00	48,5	330	18	120/80	98	Сознание ясное		
09.00	48,6	332	18	120/80	98	Сознание ясное		
10.00	48,7	334	18	120/80	98	Сознание ясное		
11.00	48,8	336	18	120/80	98	Сознание ясное		
12.00	48,9	338	18	120/80	98	Сознание ясное		
13.00	49,0	340	18	120/80	98	Сознание ясное		
14.00	49,1	342	18	120/80	98	Сознание ясное		
15.00	49,2	344	18	120/80	98	Сознание ясное		
16.00	49,3	346	18	120/80	98	Сознание ясное		
17.00	49,4	348	18	120/80	98	Сознание ясное		
18.00	49,5	350	18	120/80	98	Сознание ясное		
19.00	49,6	352	18	120/80	98	Сознание ясное		
20.00	49,7	354	18	120/80	98	Сознание ясное		
21.00	49,8	356	18	120/80	98	Сознание ясное		
22.00	49,9	358	18	120/80	98	Сознание ясное		
23.00	50,0	360	18	120/80	98	Сознание ясное		
00.00	50,1	362	18	120/80	98	Сознание ясное		
01.00	50,2	364	18	120/80	98	Сознание ясное		
02.00	50,3	366	18	120/80	98	Сознание ясное		
03.00	50,4	368	18	120/80	98	Сознание ясное		
04.00	50,5	370	18	120/80	98	Сознание ясное		
05.00	50,6	372	18	120/80	98	Сознание ясное		
06.00	50,7	374	18	120/80	98	Сознание ясное		
07.00	50,8	376	18	120/80	98	Сознание ясное		
08.00	50,9	378	18	120/80	98	Сознание ясное		
09.00	51,0	380	18	120/80	98	Сознание ясное		

8. Отравления жаропонижающими и нестероидными противовоспалительными средствами

Парацетамол (ацетаминофен, тайленол, панадол), фенацетин, ацетилсалициловая кислота (аспирин), ибупрофен (бруфен), амидопирин (пирамидон, аминафеназон), бутадиион (фенилбутазон), набуметон

Парацетамол-содержащие препараты: тайленол, дристан, викодил (парацетамол + кодеин).

Препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту: алка-зельтер, анацин, экседрин, цитрамон, аскофен, асфен.

Препарат, содержащий ибупрофен: адвил.

Общие положения

Частота отравления жаропонижающими и нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС) составляет примерно 12% от всех случаев отравлений лекарствами Е. Х. Баринов с соавт. (1994) называют цифру 12,9%, А. Marchi (1994) — 11,8%. По-прежнему остаются актуальными транскутанные отравления салицилатами

у детей (Abdel-Magrit E., 1994). Особое внимание следует уделить появлению новых форм парацетамола (усиленного действия и медленного высвобождения), а также комбинированным препаратам, которые помимо НПВС содержат наркотические анальгетики (викодил), эфедрин (экседрин) и антигистаминные средства (суфедрин) и т. д.

Фармакокинетика (см. табл. 108)

Таблица 108

Показатели фармакокинетики некоторых НПВС

Препарат	pK	f(%)	Выведение с мочой (%)	Связь с белками (%)	Клиренс (мл/(мин · кг))	Vd (л/кг)	T _{0,5} (ч)	ЕС	CL
аспирин	3	60	1,4	40—50	9—10	0,15—0,5	0,25	30—300 мг/л	500—900 мг/л*
ибупрофен	4,4	> 80	< 1	> 99	0,75	0,15	2	5—50 мг/л	> 100 мг/л
индометацин	4,5	98	15	90	1,4	0,29	2,4	0,3—3 мкг/мл	> 5 мкг/мл
напроксен	4,1	99	< 1	99	0,13	0,16	14	25—100 мг/л	> 150 мг/л
салициловая к-та	3	100	2—30	?	0,8	0,17	?	до 300 мкг/мл	> 200 мкг/мл
сулиндак	4	?	0	94	1,5	2	15	0,5—5,0 мг/л	> 5 мг/л
диклофенак	3,9	54	< 1	99	4,2	0,17	1,1	1 мкг/мл	?
фенилбутазон	4,5	80—100	1	96	0,023	0,097	56	50—150 мг/л	400—500 мг/л
пироксикам	?	?	< 5	98	0,036	0,15	48	3—5 мкг/мл	> 10 мкг/мл
парацетамол	9,5	100	4—6	25—50			2—3 до 4	до 50 мкг/мл	> 50 мкг/мл (через 4 часа)

* у детей 300 мг/л.

Отравления парацетамолом

Одним из наиболее часто употребляемых в настоящее время, а следовательно, и более доступным для детей, препаратом этой группы является парацетамол. Токсические эффекты возникают от проглатывания его в дозе 150 мг/кг (или 14 таблеток по 500 мг). Парацетамол быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, так как является хорошо растворимым в жирах соединением и очень слабой кислотой с $pK=9,5$. Наибольшую концентрацию его в плазме определяют примерно через 1 час. Тем не менее для определения степени передозировки рекомендовано измерение концентрации парацетамола в плазме у больного через 4 часа после отравления. Это объясняют удлинением периода полувыведения парацетамола при повреждении печени токсическими его дозами. Токсические концентрации парацетамола в плазме выше 50 мкг/мл (300 мкмоль/л) указывают на тяжелое течение отравления и высокую

вероятность гепатотоксического действия (см. рис. 15).

При использовании лечебных доз парацетамола он биотрансформируется в печени в сульфаты или глюкурониды (до 94%). Эти полярные соединения не токсичны и легко выводятся с мочой. У детей до 9—12 лет преобладает сульфатный путь биотрансформации, после 12 лет — глюкуронидный (Маркова И. В., Калиничева В. И., 1987). С этого же возраста отмечено повышение токсичности парацетамола. Примерно 4% препарата окисляются цитохромом Р-450 и связываются с глутатионом. При уменьшении или недостатке глутатиона, а также при передозировке препарата в печени образуется много окисленных реактивных метаболитов парацетамола, которые ковалентно связываются с макромолекулами печени и повреждают ее клетки, приводя к их некрозу. При тяжелом поражении печени у 10—40% этих больных от-

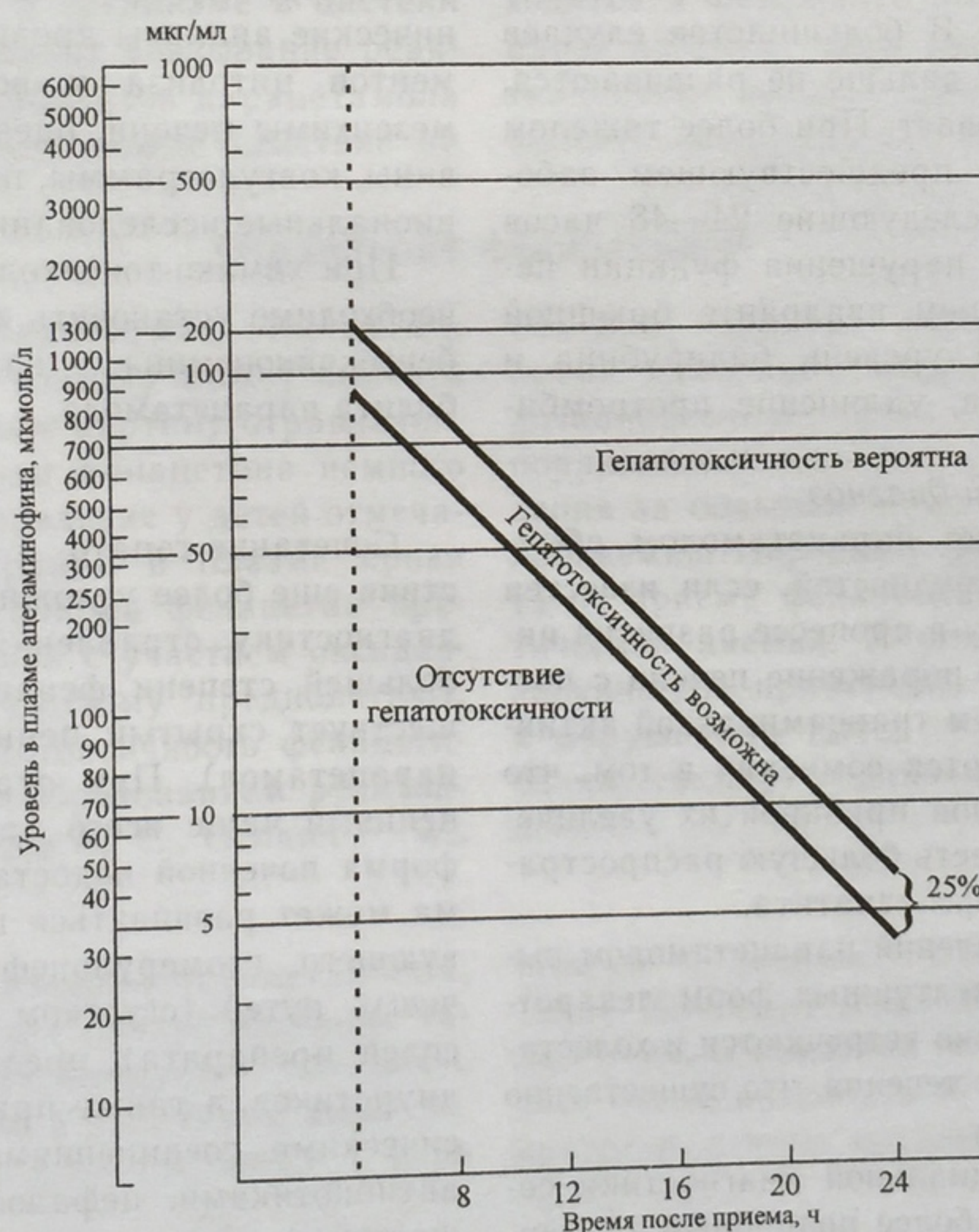


Рис. 15. Номограмма Rumack—Matthes для оценки отравлений парацетамолом. Правила пользования номограммой: 1) по временным координатам судят о времени приема препарата; 2) уровень в плазме, измеренный в первые 4 ч, не отражает его пикового уровня; 3) данные номограммы можно использовать только применительно к больному с однократным острым отравлением; 4) нижняя сплошная линия на 25% ниже стандартной номограммы предназначена для учета возможных ошибок в определении уровня препарата в плазме и оценке времени, прошедшего с момента приема парацетамола. (По: Rumack B.H. Poisindex: a computerised poison information system. Ed. 47, 1986. Adapted from: Rumack B.H., Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. — Pediatrics, 1975, 55: 871—876.)

мечается острый некроз паренхимы почек. Причиной некроза почек может быть метаболит парацетамола — пара-аминофенол, образующийся в почках при деацетилировании парацетамола. Симптомы недостаточной функции почек появляются в поздние сроки отравления, иногда даже на фоне улучшения функции печени. Кроме того, одновременно с нарушением функции печени у больных отмечают удлинение протромбинового времени и тромбоцитопению (Fischereder M., Yaffe J., 1994). Поэтому ежедневно у всех больных при отравлении парацетамолем средней и тяжелой степени необходимо определять активность аланин- и аспартат-аминотрансфераз, а также показатели свертываемости крови. Повышение уровня аланин-аминотрансферазы до 1000 ЕД/л является показателем токсического поражения печени.

Клиническая картина отравления парацетамолем протекает в несколько фаз. В первые 5—6 часов, иногда до 24 часов, у больного преобладают симптомы нарушения функции желудочно-кишечного тракта — тошнота, рвота, боли в желудке, понос. В большинстве случаев симптомы отравления дальше не развиваются, и больной выздоравливает. При более тяжелом отравлении или при предшествующем заболевании печени в последующие 24—48 часов нарастают симптомы нарушения функции печени — боли в верхнем квадранте брюшной полости, повышенный уровень билирубина и печеночных ферментов, удлинение протромби-

нового времени и олигурия. Во многих случаях симптомы данной фазы отравления не прогрессируют, и возможно восстановление функции поврежденных органов. В самых тяжелых случаях, спустя 3—4 дня после отравления, у больных развиваются явления, свидетельствующие о некротическом повреждении печени — желтушность кожи и склер, гипогликемия, нарушение свертывания крови и энцефалопатия, одновременно возникают почечная недостаточность, миокардиопатия и кома (Берман Р. И., Воган В. К., 1989; M. C. Savidels, F. W. Ochmet H., 1989). Однако даже при выраженном поражении печени уровень смертности при отравлении парацетамолем не превышает 0,5%. Через 2 недели после отравления в большинстве случаев наблюдается нормализация функции печени. Прогноз благоприятен для детей младше 6 лет, у которых выраженная интоксикация не развивается даже после употребления сравнительно больших доз парацетамола (до 25 г) (Fischereder M., Yaffe J. et al., 1994).

Лабораторная диагностика включает клинические анализы крови и мочи, контроль ферментов цитолиза и воспалительной реакции мезенхимы печени, оценка креатинина и мочевины, коагулограммы, при необходимости функциональные исследования почек.

При химико-токсикологическом исследовании необходимо установить концентрацию N-ацетилбензоквинонемина — наиболее токсичного метаболита парацетамола.

Дифференциальный диагноз

Диагноз отравления парацетамолем обычно не представляет трудностей, если известен анамнез, но, поскольку в процессе развития интоксикации возникает поражение печени с последующим увеличением трансаминазной активности, всегда появляются сомнения в том, что явилось первоначальной причиной их увеличения, особенно если учесть большую распространенность вирусных форм гепатита.

Большинство отравлений парацетамолем вызывает развитие безжелтушных форм лекарственного гепатита, однако встречаются и холестатические варианты его течения, что существенно осложняет диагностику.

Основу дифференциальной диагностики составляют: как можно более подробный временной анализ интоксикации с целью определения фазы отравления (гепатотоксический эффект парацетамола максимально выражен через 48 часов после приема таблеток), лабораторная диагностика. В таблице 109 приведены различия лабораторных показателей при гепатитах трех типов.

Сочетание гепато- и нефротоксического действия еще более усложняет дифференциальную диагностику отравлений парацетамолем (и в большей степени фенацетином, поскольку существует скрытый период его превращения в парацетамол). При отравлении этими соединениями чаще всего развивается «ренальная» форма почечной недостаточности. Эта же форма может развиваться в результате предшествующего гломерулонефрита, обструкции мочевых путей (сгустком крови, конгломератом солей препарата), предшествующего введения диуретиков, а также при отравлении нефротоксическими соединениями (аминогликозидными антибиотиками, цефалоспоридами, солями тяжелых металлов, четыреххлористым углеродом, передозировкой рентгеноконтрастных средств), каждое из которых способно вызвать развитие и токсической гепатопатии. При постановке диагноза важен анамнез, контроль фильтрационной и концентрационной функций почек, оценка уровня креатинина и мочевины в плазме крови.

Таблица 109

Дифференциально-диагностические признаки вирусного, алкогольного и лекарственного гепатитов

Лабораторный признак	Вирусный гепатит	Алкогольный гепатит	Лекарственный гепатит
ферменты-индикаторы цитолиза (аминотрансферазы, сорбитдегидрогеназа)	+++		++
лабораторные маркеры мезенхимально-воспалительного процесса (тимоловая проба, гамма-глобулин)	++	++	+
показатели холестатического синдрома (щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтрансфераза)	+	++	+
гиперхолестеринемия	+	+++	++
маркеры вирусного гепатита А, В, С	+++	—	—
лейкоцитоз	±	+++	++
наличие токсических метаболитов	—	+	+++

Лечение

Наиболее эффективным методом лечения больных с отравлением парацетамолом, кроме общих мероприятий (см. раздел А, гл. 10), служит введение N-ацетилцистеина (мукомиста) в первые же часы после отравления. Этот метод лечения основан на том, что N-ацетилцистеин, после превращения в организме в цистеин и/или в глутатион, увеличит связывание реактивных токсических метаболитов парацетамола и этим снизит их повреждающее действие на

клетки печени. Начальная доза N-ацетилцистеина 140 мг/кг вводится через рот в виде 5% раствора. Затем больному вводят N-ацетилцистеин в дозе 70 мг/кг каждые 4—6 часов (можно до 17 доз, тоже через рот). Суточная доза не должна превышать 420 мг/кг. Если больной находится в бессознательном состоянии, то препарат вводится через зонд; внутривенно N-ацетилцистеин вводят редко, так как он может вызвать лихорадку при данном пути введения.

Отравления фенацетином

Фенацетин, как и парацетамол, относится к производным анилина, поэтому может вызвать сходную с парацетамолом картину отравления. Однако токсические дозы фенацетина немного выше. Так, тяжелое отравление у детей отмечается при его концентрации в плазме крови выше 400 мг/л. В организме фенацетин превращается в парацетамол с участием оксидазной системы печени. Поэтому предполагают, что более низкая гепатотоксичность фенацетина связана с меньшим образованием реактивных метаболитов (Savides M. C., Ochmet F. W.,

1983). В картине отравления фенацетином, кроме симптомов нарушения функции желудочно-кишечного тракта, преобладают явления поражения почек в более поздние сроки наблюдения за больным — на 3—4 день и метгемоглобинемия. Нередко у детей младшего возраста от приема фенацетина развивается гемолитическая анемия. У детей старшего возраста хроническое применение фенацетина приводит к нарушениям ЦНС — бессоннице, головным болям, тремору и даже судорогам, поражению почек.

Лечение

Как и в случае отравления парацетамолом, в качестве антидотов для предупреждения тяжелых осложнений рекомендуется назначать внутрь N-ацетилцистеин в описанном выше режиме или метионин в дозе 150 мг/кг в 3—4

приема в течение 12—24 часов (Михов Х., 1985). При нарушении функции почек в тяжелых случаях показана гемосорбция. Рекомендуется также назначить 10 мг витамина К в виде внутримышечных инъекций.

Отравление салицилатами

Частота употребления салицилатов значительно уменьшилась после переключения на использование парацетамола, соответственно снизилась и частота отравления ими. Тем не менее интоксикация салицилатами встречается довольно часто (занимая второе место

среди жаропонижающих средств) и протекает тяжело, особенно у детей до 5 лет. Салицилаты всасываются в желудке и тонком кишечнике довольно быстро, создавая максимальную концентрацию в крови уже через 1—2 часа, т. к. рК этих препаратов составляет от

1 до 3,5. При введении терапевтических доз 50—80% салицилатов находятся в связи с альбуминами плазмы крови. При введении же токсических доз происходит насыщение транспортных белков и свободная фракция салицилатов проникает в мозг, печень, почки и другие органы, оказывая на них повреждающее действие. В печени салицилаты подвергаются биотрансформации путем конъюгации с глицином, образуя салицилуриновую кислоту — 50%, и с глюкуроновой кислотой, образуя глюкурониды — 34%. Метаболиты салицилатов не являются активными веществ-

вами и выводятся с мочой почками. Примерно 13% принятой дозы выводится в виде свободной салициловой кислоты. Выведение салицилатов зависит от pH мочи. При кислой pH мочи усиливается их реабсорбция в канальцах, соответственно уменьшается экскреция. Прием салицилатов одновременно с продуктами, подкисляющими мочу, способствует повышению их концентрации в плазме и возникновению интоксикации от терапевтических доз (особенно при длительном сроке лечения) или появлению побочных эффектов, связанных с блокадой циклооксигеназы.

Механизм токсического действия салицилатов

При отравлении салицилатами прослеживается несколько взаимоотношающихся звеньев патогенеза, обусловленных механизмом действия этого яда. С одной стороны, возникают грубые нарушения КОС, в виде ацидоза (препараты этой группы являются слабыми кислотами и диссоциируют с освобождением иона водорода), возникает гипернатриемия и нарушается гидроионное равновесие с развитием гипертонической дегидратации, вследствие избыточного содержания иона натрия. С другой стороны, под действием салицилатов увеличивается проницаемость капиллярной стенки и снижается агрегация (адгезия) тромбоцитов, вследствие чего изменяется тромбоцитарный гемостаз. Содержание натрия увеличивается также за счет его избыточной реабсорбции в проксимальных почечных канальцах вследствие прямого действия салицилатов, обусловленного инактивацией простагландинсинтеза и снижения синтеза некоторых простагландинов (PG).

Сочетание прямого и непрямого токсического действия салицилатов приводит к тому, что возникают сложные изменения в системах физиологических активных веществ, регулирующих многие функции организма, в том числе его водный баланс.

Клиническая картина отравления салицилатами

Клиническая картина отравления салицилатами зависит от величины дозы и времени, прошедшего от начала отравления. После однократного приема салицилатов в токсической дозе их уровень в плазме рекомендуется определять не ранее чем через 6 часов после отравления, так как именно к этому времени заканчивается распределение и устанавливается относительно постоянная концентрация. По данным А. К. Done (1960), уровень салицилатов в плазме крови от 500 мкг/л до 700 мкг/л указывает на легкую степень отравления, от 700 до 1 000 мкг/л — среднюю степень отравления и

Наибольшие изменения происходят в зонах легочного и почечного кровотока, совокупность которых приводит к снижению перфузии ткани почек и легких. Метаболический ацидоз компенсируется легкими путем усиления частоты дыхания, что приводит к развитию гипокапнии, т. е. к дыхательному алкалозу. В этих условиях нарушается процесс карбоксилирования пировиноградной кислоты (ПВК), в частности ее переход в цикл трикарбоновых кислот. В результате ПВК восстанавливается в молочную кислоту, и метаболический ацидоз переходит в декомпенсированную форму.

Вместе с тем увеличение вентиляции не сопровождается большим насыщением крови кислородом из-за ухудшения перфузии легких в целом; несмотря на одышку (которая достигает 60 вдохов в мин и выше), растет венозное шунтирование крови, увеличивается давление в легочной артерии, нарушаются перфузионно-диффузионные соотношения в целом, и в конечном счете создаются предпосылки развития некардиогенного отека легких. В таких условиях проведение полнообъемного форсированного диуреза и даже гемодилюции становится опасным. Группу риска представляют дети с патологией легких, особенно с «легочным сердцем».

выше 1 000 мкг/л — тяжелое отравление (см. рис. 16).

Начальными симптомами отравления салицилатами обычно является рвота, возбуждение и учащение дыхания (гипервентиляция), так как, проникая в мозг, салицилаты стимулируют дыхательный центр. Учащение дыхания сопровождается респираторным алкалозом и сдвигом pH мочи в щелочную сторону. Это рассматривается как компенсаторный механизм, способствующий выведению избытка салицилатов. Одновременно с ним выводятся ионы гидрокарбоната, калия и натрия. Эта фаза может

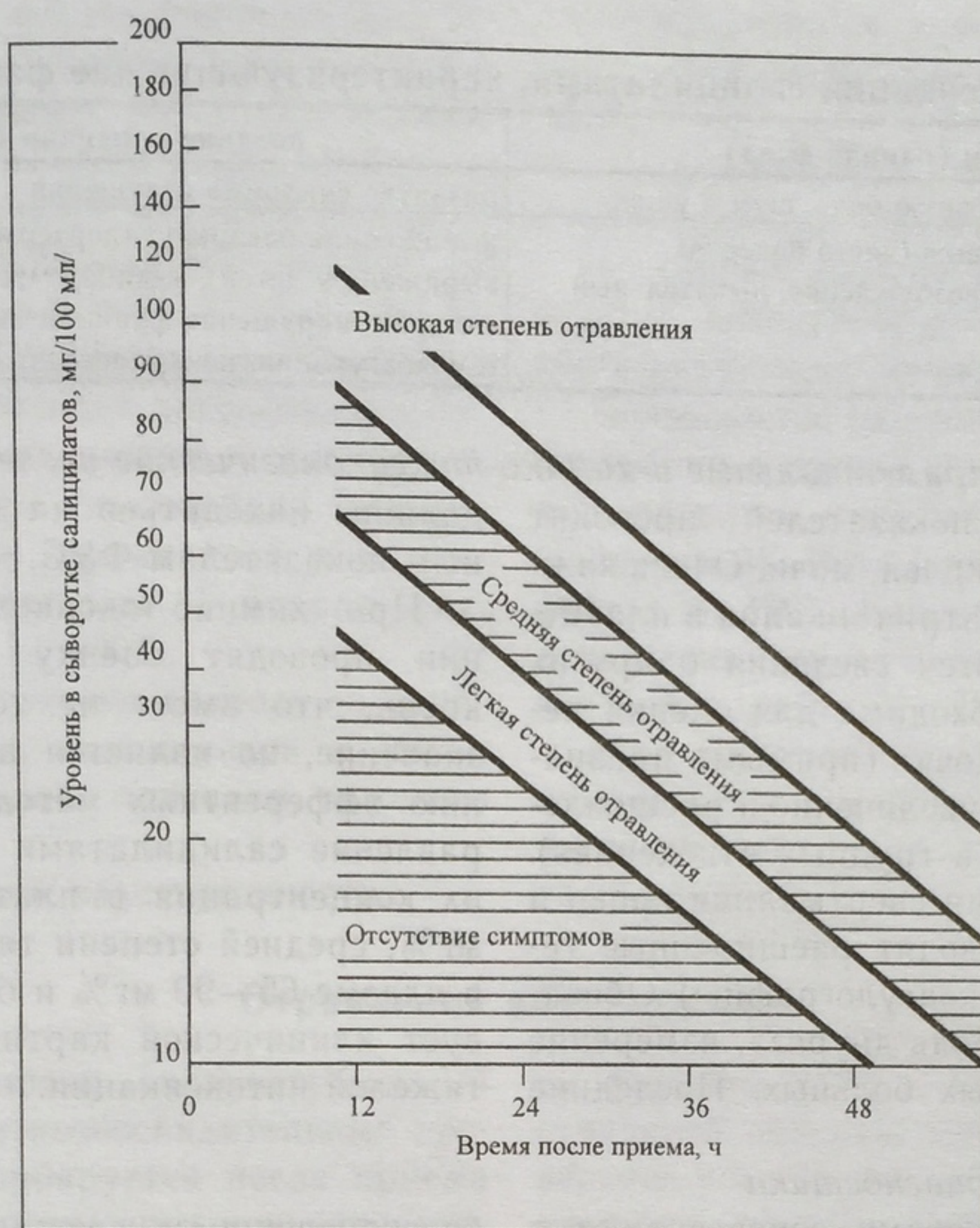


Рис. 16. Номограмма Done для оценки состояния больного с отравлением салициатами.

Номограммой следует пользоваться при следующих обстоятельствах: 1) прием препарата однократный, отсутствует хроническая интоксикация им; 2) уровень салицилатов определяли через 6 ч после приема; 3) при уровне препарата в «токсическом» диапазоне по данным, полученным раньше 6 ч, следует начать лечение; 4) если в первые 6 ч уровень препарата был в пределах нормы, необходимо повторное его измерение. (По: Done A. K. Salicylate intoxication, Significance of measurements of salicylate in blood in cases of acute ingestion. — Pediatrics, 1960, 26: 800—807.)

продолжаться до 12 часов у подростков, но она очень короткая у детей до 5 лет.

При истощении щелочных резервов и калия возникает ацидоз, моча становится кислой, и экскреция салицилатов замедляется. При прогрессировании интоксикации усугубляется гипокалиемия. Эта фаза может начаться через несколько часов после приема препарата у детей младшего возраста и после 12 часов у подростков; длится она до 24 часов.

Как мы отметили выше, в дальнейшем у больных отмечают нарастание ацидоза, связанное с торможением салицилатами цикла трикарбоновых кислот и накоплением органических, в том числе жирных, кислот и кетонных тел. Ацидоз усиливается при дегидратации, которая наблюдается в 5—10% случаев отравлений. В токсических дозах салицилаты ускоряют реакции гликогенолиза и замедляют образование гликогена, что ведет к увеличению уровня сахара в крови — гипергликемии. Она может сопровождаться глюкозурией и кетоацидозом, напоминая диабетическую кому. Однако при

диабетической коме у детей уровень глюкозы в крови обычно выше 50 ммоль/л, а при отравлении салицилатами ниже этой цифры (Осипова С. В., 1977).

Наряду с вышеописанными симптомами интоксикации салицилатами у большинства детей наблюдается гипертермия, покраснение кожных покровов и резкое увеличение потоотделения. Рвота может приобрести вид кофейной гущи, присоединяется понос, нередко с примесью крови. Это объясняют увеличением проницаемости стенки капилляров, а также тем, что салицилаты, являясь антагонистами витамина К, нарушают свертывание крови. Кроме того, салицилаты снижают агрегацию тромбоцитов, так как блокируют синтез тромбоксана А₂. Со стороны ЦНС симптомы могут быть разнообразны: шум в ушах, беспокойство, вялость, спутанность сознания, галлюцинации, повышение рефлексов, судороги.

Клинические признаки при отравлении салицилатами можно разделить на ранние и поздние (см. табл. 110).

Таблица 110

Признаки интоксикации салицилатами, характеризующие две фазы ее развития

ранние признаки (ранняя фаза)	поздние признаки (поздняя фаза)
субъективные жалобы на головную боль, шум в ушах	развитие синдрома оглушения
Объективно: тахикардия, одышка (часто более 50 вдохов/мин), тошнота, рвота, возбуждение, дыхательный алкалоз	выраженная одышка, гипертермия, гиповолемия (особенно выражена у детей), метаболический ацидоз, судорожный синдром, нарушение функции кишечника, нарушения гемокоагуляции, некардиогенный отек легких, коллапс

Лабораторные, инструментальные и химико-токсикологические исследования

Из лабораторных показателей проводят оценку общего анализа крови, мочи. Очень важно следить за уровнем натрия и калия в плазме, также важными являются сведения о других электролитах. ЭКГ необходима для оценки перегрузки правого желудочка (прямыми признаками которой являются увеличение и расщепление зубца Р, особенно в грудных отведениях). Определяют также время свертывания крови и при необходимости проводят расширенные гематологические тесты (коагулографию). Обязательным является контроль диуреза, измерение ЦВД и КОС у тяжелых больных. Последние

должны находиться на мониторинге по основным показателям ФУС.

При химико-токсикологическом исследовании проводят оценку концентрации яда в крови, что имеет не только диагностическое значение, но является показанием к проведению эфферентных методов детоксикации. Отравление салицилатами считают легким, если их концентрация в плазме составляет 45–65 мг%, средней степени тяжести при уровне яда в плазме 65–90 мг% и более 90 мг% соответствует клинической картине тяжелой и крайне тяжелой интоксикации.

Дифференциальная диагностика

Отравления салицилатами сопоставляют с острыми отравлениями токсическими веществами, вызывающими метаболический ацидоз (токсическими спиртами, препаратами железа, изониазидом, цианидами), а также при состояниях, развитие которых сопровождается метаболическим ацидозом: диабетом и уремией. При отравлении салицилатами увеличивается анионный промежуток (АП).

Наиболее выраженный анионный промежуток (АП) наблюдается при отравлении кислотами, из спиртов в наибольшей степени его будут формировать этиленгликоль и метанол (Ellenhorn M., Barceloux D., 1988). Следует отметить, что иногда при метаболическом ацидозе АП не определяется, в основном это происходит при резком снижении HCO_3^- и его компенсации гиперхлоремией (например при отравлении хлором). Уремия и диабет исключаются измерением остаточного азота, креатинина и глюкозы крови. Лактат-ацидоз при отравлении изониазидом практически всегда сопровождается развитием судорожного синдрома, рефрактерного к

бензодиазепинам и коррегируемого пиридоксимом (Goldfrank L., 1994). Отравления препаратами железа проявляются характерной клинической картиной (неукротимой рвотой, поносом с примесью крови, гипотензией), которые развиваются в течение первых 6 ч после отравления (см. II том). Также ацидоз наблюдается при гипотензии и гипоксии в целом (шок, инфаркт миокарда, сепсис, декомпенсация печени).

Особенностью ацидоза при токсическом действии салицилатов является резко выраженный компенсаторный дыхательный алкалоз, а также другие клинические признаки в виде гипертермии, гипергликемии, коагулопатии (Ellenhorn M., Barceloux D., 1988), сочетающиеся с признаками легочной гипертензии (акцент II тона на легочной артерии, расширение зубца Р на ЭКГ). В отличие от спиртов, ацидоз при отравлении салицилатами более быстро поддается коррекции.

Химико-токсикологические исследования являются важным подтверждением отравления салицилатами.

Лечение

После проведения мер первой помощи, направленных на удаление яда из организма (вызывание рвоты, введение активированного угля и др.), необходимо восстановить у больного щелочные резервы и ликвидировать гипокалиемию. Подщелачивание плазмы проводят внутривенным введением натрия гидрокарбоната

(3%; 4% или 8% р-ра из расчета 1–2 мэкв на кг массы тела (300,0 мл 3% р-ра NaHCO_3 содержат 148 мэкв натрия). Препарат вводят медленно (капельно) в течение 5–10 мин. Введение повторяют каждые 10–15 мин до pH мочи 7,45. Ощелачивание мочи способствует экскреции салицилатов. Для ликвидации гипо-

калиемии внутривенно вводят растворы KCl из расчета 1—3 ммоль/кг массы тела (40,0 мл 7,5% р-ра KCl составляет 40 ммоль калия). Обязателен контроль диуреза! При снижении диуреза менее 30—40 мл/ч назначение калия противопоказано! Форсированный диурез не так важен, как ощелачивание; к тому же он может спровоцировать развитие отека легких.

Из хирургических методов детоксикации наиболее предпочтительным является гемодиализ, несмотря на то что при гемосорбции клиренс салицилатов выше, чем при диализе, и составляет до 100—116 мл/мин и до 80 мл/мин соответственно (Goldfrank L., 1994).

Показанием к проведению диализа служат:

- высокий уровень салицилатов в крови (100 мг%) и клинические признаки тяжелого отравления ими,
- развитие почечной недостаточности,

- развитие некардиогенного отека легких,
- продолжающиеся нарушения функции ЦНС,

- прогрессирующие нарушения других функциональных систем,

- сохраняющиеся, несмотря на проводимое лечение, некоррегируемый метаболический ацидоз и нарушения электролитного баланса.

Большинство авторов отдают предпочтение гемосорбции в случае сочетанных отравлений или при развитии сопутствующей гипернатриемии (Ellenhorn M., Barceloux D., 1988; Olson K., 1990; Osborn H., 1991). Есть рекомендации совместного проведения гемосорбции и гемодиализа (Лужников Е. А. с соавт. 1991; DeBroe M., 1981).

При развитии симптомов кровоточивости в комплексную терапию отравления салицилатами включают препараты витамина К, вводимые парентерально.

Отравления ибупрофеном

Ибупрофен — широко распространенный анальгетический и противовоспалительный препарат. Он легко абсорбируется после приема внутрь, создавая максимальную концентрацию в плазме крови через 1—2 часа. Около 99% ибупрофена связывается с белками плазмы крови. Он активно биотрансформируется в печени, превращаясь в неактивные соединения путем гидроксилирования или карбоксилирования с последующей конъюгацией с глюкуроновой кислотой. Только 1% препарата экскретируется в неизмененном виде.

При отравлении уровень ибупрофена в плазме рекомендуется измерять через 2 часа от начала поступления препарата в организм. Выраженные признаки интоксикации наблюдаются при концентрации ибупрофена в плазме 360 мкг/мл через 2 часа или 80—100 мкг/мл через 3 часа (см. рис. 17).

Клиническая картина отравления ибупрофеном в первые часы проявляется нарушени-

ем функции ЖКТ — рвотой, болями в эпигастриальной области; возможно кровотечение из верхних его отделов. В последующие часы развивается симптом поражения ЦНС — возбуждение, сменяющееся сонливостью, нистагм, диплопия, звон в ушах. Нередко отмечается недостаточность функции почек, сопровождающаяся увеличением креатинина в плазме до 180 мкмоль/л и гематурией. (Poirrier T., 1993). Кислотно-основное состояние нарушается у детей раннего возраста. У них выявляется метаболический ацидоз. Наиболее опасные осложнения — летаргия, кома и апноэ, иногда коллапс.

Лечение направлено на поддержание функции дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Форсированный диурез с подщелачиванием плазмы крови малоэффективен, так как ибупрофен на 99% связан с белками. Более эффективны гемодиализ и гемосорбция.

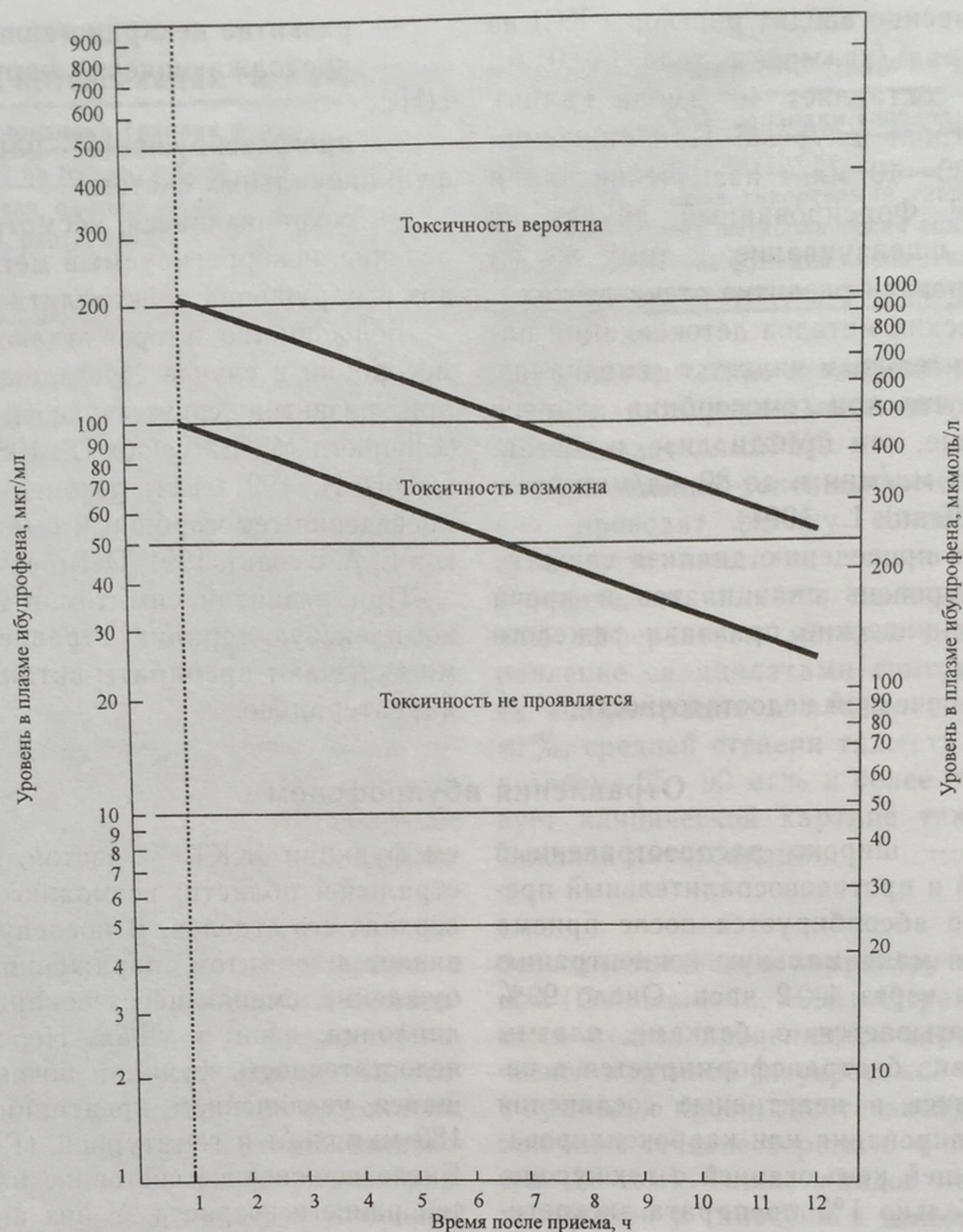
Отравления амидопирином

Острое отравление амидопирином и препаратами его группы (реопирин, пентальгин) встречаются редко, но по тяжести интоксикации и сложности оказания помощи отравленным оно должно быть поставлено в ряд наиболее опасных (Осипова С. В., 1977).

Смертельные дозы амидопирина для детей назвать трудно, так как имеет значение не только возраст ребенка и количество принятого препарата, но и ряд других обстоятельств (степень заполнения желудка, скорость оказания

помощи). Имеются сведения о смерти детей первых лет жизни, принявших 0,5—1,0 г амидопирина. Доза 2 г может быть смертельной для детей 3—5 лет (100—200 мг/кг) (Маркова И. В., Калиничева В. И., 1987).

Амидопирин всасывается из желудочно-кишечного тракта почти полностью и быстро. Концентрация в крови нарастает в течение первых двух часов; опасный ее уровень может сохраняться несколько часов. В печени амидопирин подвергается дезаминированию. В младшем



Прогнозирование развития отравления по номограмме

	Отрезок номограммы		
	Отравление разовьется, %	Отравление возможно, %	Отравление не разовьется, %
Выраженные симптомы	24	17	0
Симптомы проявляются	65	33	24
Симптомы отсутствуют	35	67	76

Рис. 17. Номограмма для оценки отравления ибупрофеном

1) Временные координаты означают промежуток между приемом препарата; 2) уровень в плазме, измеренный по прошествии менее 1 ч или 12 ч после приема препарата, не принимается во внимание; 3) данные номограммы могут помочь в предсказании риска развития симптомов отравления у пострадавших, у которых изначально они были умеренно выражены или отсутствовали. (Берман Т.Е., Воган В.К., 1989.)

возрасте этот процесс происходит медленнее, чем у взрослых. Поэтому при приеме препарата чаще, чем 4 раза в сутки, у ребенка может произойти его кумуляция и интоксикация.

Картина отравления амидопирином характеризуется бурным развитием, быстро приводящим к тяжелому состоянию со смертельным исходом. В течение нескольких минут, иногда до получаса, возникает рвота, судороги клони-

ческого или тонико-клонического характера, падает артериальное давление, возникает отек легких. Из рта выделяется много слизистой мокроты, часто пенистой. Сознание исчезает, быстро развивается цианоз губ, лица, кистей рук. По мере развития отравления возникает ацидоз, являющийся следствием гипоксии. Нарушается деятельность сердца, появляется аритмия.

Особенности клинической картины интоксикации некоторыми НПВС

Название препарата	Токсические дозы	Клинические проявления острых отравлений
Бруфен	200—400 мг/кг	Раннее начало поражения ЦНС: возбуждение, сменяющееся сонливостью, нарушения зрения; в тяжелых случаях развивается кома. Характерен метаболический ацидоз, вероятно развитие интерстициального нефрита, реже — более тяжелой патологии почек
Понстан	60—100 мг/кг	Параллельно симптомам поражения ЖКТ часто развиваются судороги; более характерно возбуждение, описаны случаи развития комы
Метиндол	20—50 мг/кг	Наиболее выражено поражение ЖКТ, при тяжелых отравлениях — токсический нефрит
Пироксикам	6—10 мг/кг	Более позднее начало заболевания, длительное течение ($T_{0,5} = 38—45$ час.), описаны случаи развития комы

Очень часто при тяжелых отравлениях нарушается выделительная функция почек, что приводит к уменьшению диуреза, увеличению остаточного азота в плазме крови. У отравленного может быть необычная окраска мочи от красной до красно-бурой (цвет метаболитов).

Лечение

Специфических антидотов для амидопирин нет, поэтому лечебные мероприятия направлены на снижение его концентрации в крови и поддержание жизненно важных функций пострадавшего.

Для снижения концентрации свободной формы амидопирин в крови необходимо введение плазмозаменителей, проведение форсированно-

При легких формах отравления картина интоксикации ограничивается слабостью, адинамией, тошнотой, рвотой, общей заторможенностью при сохранении сознания. В последующие дни у больного может развиваться агранулоцитоз.

го диуреза, при необходимости — ИВЛ. Введение натрия гидрокарбоната надо делать осторожно, так как в щелочной среде амидопирин переходит в неионизированную форму, что увеличивает его реабсорбцию в почках и поступление в ткани, в том числе через гемато-энцефалический барьер в мозг.

Отравления препаратами других НПВС

Отравления препаратами других НПВС: производными индолуксусной кислоты (метиндол, сулиндак), фенилуксусной кислоты (диклофенак, напроксен), фенилпропионовой кислоты (флурбипрофен), N-фенилантраниловой кислоты (мефенамовая кислота — понстан, флуфенамовая кислота — арлеф и др.) и производные 1,2-бензотиазина (пироксикам).

Отравления этими веществами редки за исключением группы мефенамовой кислоты, поскольку ее препарат понстан в виде сиропа широко применяется в настоящее время в качестве жаропонижающего средства. Для детей он привлекателен тем, что имеет сладкий фруктовый вкус.

При приеме токсических доз вышеуказанных лекарственных средств на первый план выступают симптомы поражения желудочно-кишечного тракта: боли в животе, тошнота, рвота, диарея; может иметь место геморрагический компонент.

При нетяжелых формах отравлений клиническая картина может этим ограничиться. Также общим свойством для препаратов этих групп является возможность развития гемолиза иммуноаллергического генеза или при недостаточности эритроцитарной глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Однако НПВС разных групп имеют различия в своих фармакологических и токсических эффектах. В таблице 111 отражены особенности некоторых лекарственных средств.

Необходимо подчеркнуть, что тяжелые отравления этими препаратами редки, но требуют тщательного лабораторного обследования для выявления возможного поражения крови и почек. Необходимо также отметить, что даже в терапевтических дозах эти препараты способствуют повышению в плазме крови активности трансаминаз печени, поэтому эти показатели не следует переоценивать.

9. Отравления ксантинами*

(Теofilлин, теобромин, эуфиллин, аминофиллин, теопак, кофеин, теофедрин)

Общие положения

В последние годы удельный вес ксантинов, применяемых в качестве средств для лечения бронхиальной астмы и бронхоконстрикторных заболеваний, существенно снизился (Goodman L., Jilman A., 1996), однако эти препараты по-прежнему имеют широкое применение в пульмонологии и кардиологии.

Таблетки эуфиллина многие хранят в домашних аптечках; наконец, различные производные ксантинов входят в состав комбинированных форм лекарственных препаратов и также могут вызвать отравление при неосторожном обращении.

Эпидемиология отравлений

90% отравлений возникают в результате случайного проглатывания детьми таблеток, содержащих ксантины (Armand J. et al., 1973). Смертельными могут оказаться различные дозы — от 17 до 300 мг/кг массы тела. Имеется сообщение о быстрой смерти ребенка 5 лет, проглотившего 5 г кофеина, при этом 2,3 г было обнаружено посмертно в желудке, и следовательно, он получил 150 мг/кг (Dimaio V., Garriott J., 1974). Особенно опасными являются комплексные препараты, содержащие помимо ксантинов эфедрин, повышающий их токсичность, а также длительно действующие лекарственные формы.

Считают, что летальной дозой кофеина для взрослых являются 5—10 г, при приеме более

1 г возникают симптомы интоксикации. Токсическими концентрациями в плазме крови основных представителей группы являются уровни от 20 до 30 мкг/мл, с большим вариа́циями, зависящими от того, имел ли место предшествующий отравлению прием препарата.

В отношении эуфиллина многие авторы обращают внимание на ятрогенные передозировки этого препарата, которые наблюдаются при его назначении в неонатальном периоде, особенно у недоношенных детей, с последующим развитием жизнеопасных осложнений, таких как аритмии, внутричерепные кровотечения и судорожный синдром (Wells D. H. et al., 1979; Woody R. C. et al., 1986; Loughnan P. M. et al., 1978; Osborn H. et al., 1993).

Фармакокинетика ксантинов

Всасываются ксантины очень хорошо. Биодоступность, например, теofilлина превышает 90%. У детей старше 1 месяца и у взрослых теofilлин связывается с белками плазмы на 50—60%. Величина объема распределения составляет в среднем 0,45 л/кг, что свидетельствует об умеренно выраженной способности накапливаться в тканях. Теофиллин обладает малой широтой терапевтического действия (10—20 мкг/мл). Признаки выраженной интоксикации наблюдаются при его концентрации в крови 30 мкг/мл. При отравлении, когда нарушена гемодинамика, инактивация ксантинов замедляется, и период их полувыведения существенно увеличивается.

Ксантины легко проникают в ликвор и обнаруживаются в нем в высоких концентрациях.

Так, T. Simons с соавт. (1980) сообщают о двух случайных отравлениях детей в возрасте пяти и четырех недель. Первый ребенок после насыщающей дозы 6,25 мг/кг в течение девяти часов получал внутривенную инфузию эуфиллина в дозе 15 мг/час, второму ребенку по ошибке вместо 15 мг ввели 750 мг аминофиллина. У него была тяжелая интоксикация. В сыворотке крови и цереброспинальной жидкости при этом обнаружили через 24,5 часа — 73,6 и 47,6 мкг/мл, через 45,5 часа — 38,2 и 23,4 мкг/мл соответственно.

Биотрансформация ксантинов происходит в печени, где после 1 месяца жизни деметилируется и окисляется до 90% введенного в организм их количества. У детей первых трех месяцев

* См. также главу «Злоупотребление кофеином».

жизни теofilлин подвергается метилированию, т. е. превращению в кофеин, более медленно элиминирующий, а поэтому обнаруживаемый у отравленных детей в нарастающей концентрации (Simons T. et al., 1980). Например, у ребенка в возрасте 4 недель с тяжелым отравлением аминофиллином концентрация кофеина в сыворотке крови через час была 0,9 мкг/мл, а через 42 часа — 10,8 мкг/мл.

В неизмененном виде выводится почками не более 10% циркулирующих в крови ксантинов, остальное экскретируется в виде метаболитов (Ускова Н. В., 1977). Скорость биотрансформации препаратов, их плазменный клиренс и период полувыведения весьма варьируют от периода новорожденности до состояния «взрослого».

Патогенез и клиника отравления

Основой как терапевтического, так и токсического действия ксантинов является их способность блокировать аденозиновые (A1) рецепторы и этим устранять тормозное влияние аденозина на активность ЦНС, проводящей системы сердца, ЖКТ, тромбоцитов, афферентных сосудов клубочков почек. Поэтому основными эффектами ксантинов, определяющими клиническую картину интоксикации, являются: возбуждение ЦНС, рвота, изменения сердечного ритма, кровоточивость, усиление диуреза, повышение температуры тела.

Возбуждение ЦНС имеет очень сложную природу и охватывает многие ее области от коры больших полушарий до продолговатого мозга. Оно проявляется в повышении двигательной активности (гиперрефлексия, тремор, жестикуляция, судороги) и нарушении психической деятельности (нарушение ориентации, бред, галлюцинации). Возбуждение центров продолговатого мозга приводит к учащению и углублению дыхания (которое может смениться параличом дыхательного центра) и появлению рвоты. При приеме препаратов внутрь в механизме возникновения рвоты может принимать участие местнораздражающее действие препаратов на слизистую оболочку желудка, однако центральный механизм — возбуждение триггерных зон продолговатого мозга — является ведущим, так как рвота наблюдается при любых путях поступления яда в организм.

У отравленных часто нарушается сердечный ритм, преимущественно возникает тахикардия, но при тяжелых интоксикациях может развиваться фибрилляция желудочков.

Нарушение агрегации тромбоцитов приводит к точечным кровоизлияниям в печени, почках, головном мозге и, что особенно характерно для препаратов этой группы, к желудочно-кишечным

Так, если у новорожденного плазменный клиренс теofilлина составляет 0,29 мл/(кг·мин), а период полувыведения равен 30 часам, то у взрослого эти показатели выглядят соответственно 0,65 мл/(кг·мин) и 8,6 часа. Наиболее быстро экскретируются ксантины с мочой у детей в возрасте от трех до десяти лет. В этот возрастной промежуток плазменный клиренс составляет в среднем 1,4 мл/(кг·мин), а период полувыведения 3,5 часа. Существенно замедляется биотрансформация ксантинов при сердечной недостаточности, гипоксии, гипертермии. Клиренс их выше у мальчиков, чем у девочек, поэтому у последних токсическими могут стать и меньшие дозы (Гусель В. А., Маркова И. В., 1989).

кровотечениям. Кровь, обнаруженная в рвотных массах, может быть алой или придавать им вид кофейной гущи. Кровопотеря вместе с рвотой, в тяжелых случаях неукротимой, потеря воды при учащенном дыхании и некоторое увеличение диуреза приводят к обезвоживанию организма, нарушению электролитного баланса, потере с мочой тиамина и некоторых других витаминов, появлению жажды. Причиной повышения температуры (иногда до 41 °C) является дегидратация, а также повышение тонуса скелетных мышц, их фибрилляция, усиление гликолитических процессов в тканях и пр. Характерным для отравления ксантинами является также расширение зрачков с сохраненной реакцией на свет.

Клиническая картина отравления теofilлином у детей на основании наблюдений над 104 детьми (1 мес. — 10 лет) проявляется в зависимости от тяжести интоксикации (Armand J. et al., 1973) следующим образом:

- легкая (начальная) степень — тошнота, рвота, раздражительность, беспокойство;
- средняя степень — гиперрефлексия, двигательное беспокойство, частая рвота, жажда, тахикардия, дегидратация и умеренное повышение температуры;
- тяжелая степень — психомоторное возбуждение, судороги, частая рвота с кровью, сильная степень дегидратации, холодный пот, бледность, гипертермия, тахикардия и, возможно, фибрилляция желудочков.

Первые признаки интоксикации могут проявиться через различные сроки — от 30 мин. до нескольких часов, при парентеральном введении чаще через 2 часа, при приеме внутрь — через 4 часа. Имеются сообщения о более поздних сроках (через 19 часов). Рвота, один из наиболее характерных симптомов, может продолжаться 5—

6 часов и дольше (более 12 часов). При отсутствии осложнений выздоровление обычно наблюдается в первые сутки.

Причиной смерти могут быть: желудочное кровотечение, фибрилляция желудочков, гипер-

термия, внутричерепные геморрагии. Смерть, как правило, наблюдается в первые сутки после приема яда, однако имеются сообщения и о более отдаленных сроках — через 4 месяца (Зиславский Е. С., Марченко И. З., 1971).

Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика

Лабораторные исследования включают: общий анализ крови, мочи, контроль глюкозы и электролитов крови, ЭКГ-контроль, подсчет тромбоцитов, коагулограмму при тяжелом отравлении эуфиллином (для оптимизации проведения последующей гемосорбции). По рекомендации экспертов ВОЗ (Международная Программа Химической Безопасности) химико-токсикологическое исследование после

первичной идентификации эуфиллина должно производиться каждые 2 часа до момента снижения уровня эуфиллина в плазме. Забор крови для исследования необходимо провести до начала инфузионной терапии, желательно выяснить, является ли данная ситуация первичным контактом с препаратом или ребенок принимает эуфиллин для лечения основного заболевания.

Принципы лечения

Принципы лечения отравления ксантинами (на примере эуфиллина) включают:

1. Стабилизацию состояния больного (обеспечение дыхания, адекватной гемодинамики, мониторинг до появления синусового ритма, снятие возбуждения, лечение судорожного синдрома, аритмии).

2. Проведение инфузионной терапии и назначение антагонистов.

3. Проведение детоксикации:

- 3.1 консервативными методами,

- 3.2 хирургическими методами (детоксикационная гемосорбция, гемодиализ, обменное переливание крови).

4. Симптоматическая терапия включает профилактику рвоты, профилактику и лечение рецидивов судорожного синдрома, гипогликемии, аритмии, гипо-гипертензий.

1. Помимо общих принципов стабилизации состояния больного при отравлении эуфиллином в состав мероприятий входит купирование возбуждения, поскольку любой его эквивалент (психическое, моторное) является предвестником развития судорог, а судорожный синдром при интоксикации ксантинами является рецидивирующим, часто рефрактерным к лечению обычными средствами, и в значительной степени отягощает прогноз (Olson K. et al. 1991; Goldfrank L., 1994).

Поскольку эуфиллин способен вызывать гипогликемию, то ребенку назначают 20% раствор глюкозы внутривенно в дозе 200 мкг/(кг·час) вместе с тиамин (100,0 мг). Если больной продолжает оставаться возбужденным, ему назначают бензодиазепины до развития седативного эффекта. Препаратами выбора являются вещества, не превращающиеся в метаболиты, или веществ-

ва, образующие короткоживущие метаболиты (лоразепам, диазепам). Удобным является ректальное введение диазепама. Есть сведения об эффективности фенобарбитала и дифенина, однако водорастворимых форм (для введения в вену) этих препаратов в нашей стране нет.

При рефрактерных к терапии бензодиазепинами судорогах больному назначают миорелаксанты и переводят его на ИВЛ. По наблюдениям многих авторов (Olson K. et al., 1991; Goldfrank L. et al., 1994), некупируемый обычным путем судорожный синдром может косвенно свидетельствовать о нарастании концентрации эуфиллина в крови, которое часто сопровождается развитием рефрактерного к лечению судорожного статуса. В таких случаях необходимо срочное проведение гемосорбции, при подготовке к которой следует попытаться промыть желудок.

При развитии предсердных аритмий (суправентрикулярной тахикардии) чаще всего практикуют назначение антагонистов кальция. Препаратом выбора является верапамил. Однако при отравлении эуфиллином верапамил следует вводить медленно 8,0 мг/(кг·мин) (1—10 мг в течение 2—3 мин.) во избежание развития высоких блоков проведения. Если у больного стабильная гемодинамика, то большинство авторов рекомендуют верапамил не вводить, а ограничиться назначением электролитов в составе инфузионной программы.

Более серьезными являются желудочковые формы нарушения ритма (желудочковая тахикардия или частые экстрасистолы). В этих случаях назначают лидокаин в постепенно возрастающих дозах и проводят гемосорбцию.

При развитии гипотензии обеспечивают инфузионную терапию, при ее неэффективности

присоединяют вазопрессоры, предпочтительнее из группы альфа-адреномиметиков (норадреналин, мезатон). Есть рекомендация М. Biberstein и соавт. (1984) о лечении гипотензивных состояний, развившихся вследствие приема эуфиллина, назначением бета-адреноблокаторов. Однако большинство исследователей скептически относятся к такому типу лечения, считая его крайне опасным, т. к. на фоне эуфиллина аناприлин (обзидан) легко вызывает остановку сердца.

Всем больным с подозрением на отравление эуфиллином производят промывание желудка толстым зондом. При проглатывании таблеток с медленно освобождающейся субстанцией происходит образование конгломератов, и зонд с узким просветом может закупориваться ими. Также можно применять зонд Мошкина с грушей, присоединенной к У-образной канюле. Промывание особенно эффективно и во многом определяет прогноз, если оно проведено в интервале времени от момента приема яда до появления спонтанной рвоты. Если очевидно, что при промывании извлечь конгломераты таблеток не представляется возможным, незамедлительно назначают активированный уголь во многократном режиме его введения (1—2 грамма на кг массы). Через тот же зонд вводят слабительное, предпочтительнее сорбитол (0,5—1 грамм на кг массы) или сульфат магния (детям 250 мг/кг; взрослым не более 30 грамм на введение). Зонд в желудке оставляют для повторного введения угля и повторного промывания желудка. При развитии желудочковых аритмий уголь следует вводить в зонд каждые 2 часа (Osborn H., 1986).

Установлено, что при отравлении эуфиллином уголь не только препятствует всасыванию эуфиллина в кровь, но и экстрагирует последний из крови, создавая своеобразное депо яда в кишечнике. Поэтому введение угля должно быть многократным с контролем его эвакуации.

При отравлении препаратами, медленно освобождающими теofilлин (типа теопак, теобилонг и пр.), также описано успешное лечение повторным введением активированного угля и слабительных. Так, М. Shiossi с соавт. (1989) сообщили о двух детях 14 и 18 лет, принявших чрезмерные дозы теofilлина продленного действия. У них возникло сопорозное состояние, гиперрефлексия, учащение сокращений сердца (110 и 160 в минуту), АД 100/60 и 110/55. Этим детям, помимо промывания желудка и внутривенного введения жидкостей, повторно вводили активированный уголь через назогастральный зонд, в суточной дозе 100—130 мг/кг, разделенной на 6 приемов через каждые 4 часа. Од-

новременно назначили слабительные — магния сульфат — 250 мг/кг. У обоих пациентов произошло быстрое снижение уровня теofilлина в крови, и через 7 и 6 часов его уровень в крови соответствовал терапевтическому, исчезли и симптомы интоксикации. Об успешном результате повторного приема активированного угля и слабительных (магния сульфата или сорбитола) при отравлении препаратами теofilлина продленного действия сообщают и другие авторы (Goldberg M. et al., 1987). Исследованиями М. Goldberg с соавт. (1987) показано, что одновременное назначение слабительных и угля сопровождается более интенсивным снижением $T_{0,5}$ эуфиллина в плазме по сравнению с применением карболена изолированно или с приемом слабительных после угля. При отравлении препаратами, длительно освобождающими эуфиллин, обязательным условием проведения энтеросорбции является усиление моторики кишечника и эвакуация его содержимого. G. Bernstein с соавт. (1992) был описан случай отравления таблетками эуфиллина-депо, когда на аутопсии из кишечника был извлечен конгломерат угля и эуфиллина, который содержал 29 грамм активного вещества.

Если возникает рвота, больному вводят метоклопрамид (реглан), ондансетрон (зофран), гранизетрон (китрил), которые ее устраняют, или производят введение угля через назогастральный зонд. Производные фенотиазинов не назначают из-за опасности задержки жидкости и повышения внутричерепного давления, развития судорог.

2. В состав инфузионной терапии вводят кристаллоидные растворы, магний-калийевый аспарагинат (панангин), рибоксин. Последний препарат, оказывая аденозинмиметическое действие, является антагонистом эуфиллина, однако дозы и способы его введения не разработаны до конца. Наш опыт позволяет рекомендовать рибоксин в его противосудорожной дозе из расчета 10—20 мг/кг в 10% (и выше) растворе глюкозы в вену капельно. Рибоксин можно комбинировать с бензодиазепинами в качестве средства для профилактики развития судорожного статуса, однако его применение не исключает проведения гемосорбции.

3. Проведение активной (хирургической) детоксикации в виде гемосорбции позволяет быстро купировать симптомы интоксикации. Ранняя детоксикационная гемосорбция в большей степени по сравнению с другими методами увеличивает клиренс эуфиллина (далее следует гемодиализ = плазмаферез, энтеросорбция и на последнем месте — перитонеальный диализ). Некоторые авторы (Лужников Е. А. с соавт.,

Таблица 112

Токсические концентрации эуфиллина в плазме, которые служат показанием для проведения детоксикационной гемосорбции
(сводные данные по Olson K., 1991; Shannon M., 1992; Goldfrank L., 1994)

Уровень эуфиллина в плазме	Осложнения интоксикации и показания к проведению гемосорбции
более 90 мкг/мл	срочное проведение гемосорбции
более 70 мкг/мл (спустя 4 часа после приема стандартной лекарственной формы или при приеме медленно высвобождающейся субстанции)	проведение гемосорбции обязательно
более 60 мкг/мл	возбуждение, при отсутствии нарушений гемодинамики — показание для проведения гемосорбции
более 40 мкг/мл	проведение гемосорбции обязательно, если возникают: судорожный синдром, рефрактерная к лечению гипотензия, жизнеопасные аритмии, непрекращающаяся рвота, несмотря на введение противорвотных средств (ондансетрона, китрила, реглана); или у лиц, которые принимали эуфиллин до возникновения отравления

Таблица 113

Основные лекарственные препараты и патологические состояния, способные влиять на активность микросомальных ферментов печени и изменять уровень эуфиллина в плазме

Активаторы цитохромов	Блокаторы цитохромов
карбамазепин, гексамидин, этанол, зиксорин, фенобарбитал, рифампицин, курение сигарет	аллопуринол, бета-адреноблокаторы, H ₂ -гистаминоблокаторы, эритромицин, ципрофлоксацин, серталин, парокситин, флювоксамин, недостаточность функции печени, хроническая недостаточность кровообращения, инфекции

1991) рекомендуют проводить сорбцию и диализ одновременно. В таблице 112 представлены показания к гемосорбции на основании концентрации эуфиллина в плазме.

Необходимо особо отметить, что принципы лечения детей, которые принимали эуфиллин до возникновения отравления, подчиняются указанным правилам, однако у них подъем концентрации яда в плазме начинается с другой точки отсчета, которая находится как минимум на уровне 15—20 мкг/мл, поэтому при достижении в крови таких детей концентрации эуфиллина 40 мкг/мл необходимо проводить детоксикационную гемосорбцию.

Надо еще раз подчеркнуть, что этот метод детоксикации, по мнению большинства исследователей, является наиболее эффективным средством эфферентной терапии при отравлении эуфиллином (Olson K. et al., 1990; Goldfrank L., 1994); по показателям клиренса он превосходит гемодиализ, перитонеальный диализ, энтеросорбцию и другие методы хирургического лечения. В неонатальном периоде сообщают об эффективности обменного переливания крови (Osborn H. et al., 1986).

Консервативные методы детоксикации включают проведение инфузионной терапии, а также

ускорение биотрансформации эуфиллина за счет стимуляции микросомальных ферментов. Стандартными стимуляторами являются: фенобарбитал (применение которого особенно показано при сопутствующем возбуждении и развитии судорожного синдрома); дифенин (который также обладает уникальным спектром противосудорожного действия, происходящего без влияния на дыхание и гемодинамику) и рифампицин — противотуберкулезный антибиотик, который может быть использован при сопутствующей инфекции верхних дыхательных путей. По данным F. Simons с соавт. (1980), через 20 часов после введения фенобарбитала период полувыведения аминофиллина уменьшается в 2 раза. В табл. 113 представлены основные индукторы и блокаторы функций микросомальных ферментов печени. Следует помнить, что сочетание применения блокаторов оксидазы смешанных функций (цитохрома P-450) в условиях отравления эуфиллином (кофеином) могут способствовать стабилизации концентрации токсического вещества в крови, со всеми вытекающими последствиями.

В табл. 114 представлены возможные результаты сочетания эуфиллина с препаратами других фармакологических групп.

Особенности токсикогенной фазы, на которые следует обращать внимание
Эуфиллин является «хронопозитивным» ядом, который вызывает развитие «адренергического» синдрома с часто возникающими судорогами, резистентными к лечению.

1. При осмотре больного:

- оценить степень синдрома возбуждения (ажитация, частота дыхания, тремор являются предвестниками развития судорожного синдрома);
- принять меры для профилактики рвоты: реглан, ондансетрон (не фенотиазины!!!). Имеются наблюдения, что при отравлении комплексными препаратами, содержащими на-

ряду с ксантинами барбитураты, рвота не возникает (Armand J. et al., 1973).

2. При функциональном исследовании:

- мониторное наблюдение ЭКГ, контроль КОС, электролитов плазмы.

3. При химико-токсикологическом исследовании:

- многократное измерение концентрации эуфиллина в плазме крови.

Описание случая

1. В качестве примера мы приводим случай и его анализ, любезно предоставленный доктором Х. Осборном из токсикологического центра Нью-Йорка. Через 11 часов после преждевременных родов у новорожденной 32-недельной девочки весом 1 871 г развилась остановка дыхания, по поводу которой в вену блюсом был назначен эуфиллин (аминофиллин) из расчета 5 мг/кг. Общее расчетное количество препарата составило 9 мг, препарат не был введен полностью, количество введенного не установлено. Через 30 мин после введения пульс 200 уд/мин (первоначальная ЧСС 160 уд/мин), АД 40/20 мм рт. ст. (первоначальное АД 50/30 мм рт. ст.). Концентрация эуфиллина в плазме через 22 ч. после рождения составила 369,29 мкмоль/л (67 мг/л), показатели гемодинамики: ЧСС 190 уд/мин, АД 40/20 мм рт. ст.

Из-за нестабильной гемодинамики, малой массы тела и наличия противопоказаний для назначения антикоагулянтов операции гемосорбции и гемодиализа решено не проводить.

После консультации неонатолога также решено не проводить энтеросорбцию из-за риска развития некротизирующего энтероколита вследствие образования преципитатов угля на стенках кишечника.

После консультации с Токсикологическим Центром принято решение провести обменное замещение крови (1 ОЦК). Расчетное количество крови составило 90 мл/кг массы тела. Операция ОЗК проведена через 33 ч после рождения, единичным объемом. До операции концентрация эуфиллина была 319,69 мкмоль/л (58 мг/л). После операции эта концентрация составила 259,01 мкмоль/л (46 мг/л), т. е. снизилась на 19%. Зарегистрировано снижение ЧСС (цифры не приведены), рецидивов тахикардии не было, других осложнений не наблюдалось.

Анализ случая

Считают, что верхней границей безопасности концентрации эуфиллина, необходимой для стимуляции дыхания при развитии апноэ новорожденных, являются 70 мкмоль/л (12,7 мг/л),

Таблица 114

Возможные последствия сочетания эуфиллина с препаратами других фармакологических групп

Препарат	АД	ЧСС	Тонус бронхов	Примечание
атропин	+	++	+	возможность возникновения аритмии, усиление возбуждения
прозерин	+	+	±	возможно увеличение Н-холиномиметических эффектов прозерина
анаприлин (пропранолол)	---	---	+	опасный препарат! Гипотензия (гипертензия), асистолия, фибрилляция
верапамил	-	-	-	снижение артериального давления, угнетение сократительной способности миокарда (вводить медленно в большом разведении)
рибоксин	-	-	±	прямой конкурентный анатагонист (данные нуждаются в уточнении)
допмин	++	++	-	опасность аритмии, даже при введении до 5—7 мкг/(кг·мин); мониторное наблюдение при инотропной поддержке!
норадреналин	++	-	+	препарат выбора при развитии гипотензии
сибазон (диазепам)	±	±	±	неконкурентный антагонист; вводить медленно с интервалом в 15 мин!

(+) — увеличение эффекта; (-) — снижение эффекта; (±) — эффект непредсказуем.

достижение этой концентрации препарата позволяет устранить апноэ в 80% наблюдений. Однако широта терапевтического действия препарата невелика, такая концентрация препарата в плазме является опасной. Поскольку токсические эффекты эуфиллина дозы и возраст-зависимы, большое значение приобретает время экспозиции этой концентрации, и $T_{0,5}$.

У недоношенных новорожденных $T_{0,5}$ эуфиллина составляет в среднем 30,2 ч (14,4—57,7 ч), клиренс 17,6 мл/(кг·ч) (12,2—25,9), они существенно отличаются от этих показателей у детей младшего возраста и подростков вследствие неполной активности оксидазы смешанных функ-

ций. В дополнение к сказанному, у детей младшего возраста эуфиллин биотрансформируется в кофеин (см. токсикокинетику данного раздела). К тому же в неонатальном периоде отмечена более низкая аффинность эуфиллина к белкам плазмы (по сравнению с детьми младшего возраста и подростками), и концентрации препарата в эритроцитах и в плазме крови, особенно у недоношенных новорожденных детей, практически равны друг другу.

В таких условиях проведение операции ОЗК при передозировке эуфиллина у недоношенных младенцев может быть методом удаления избытка препарата.

Собственное наблюдение

2. Больному 8 лет, страдающему бронхиальной астмой, в связи с приступом бронхообструкции было назначено внутривенное капельное введение 8 мл эуфиллина. По ошибке медперсонала вместо 2,4% раствора препарата проведена была внутривенная инфузия 24% раствора, что составило примерно 60—75 мг/кг препарата. Через 1,2 часа у ребенка появилось выраженное психомоторное возбуждение, покраснение лица, тахикардия до 180 ударов в минуту, повышение температуры тела до 38°C, в дальнейшем повторная рвота с примесью крови. Практически сразу после появления

симптомов интоксикации было начато внутривенное введение 10% раствора глюкозы 300 мл, а затем 200 мл гемодеза, в дальнейшем еще 300 мл 5% раствора глюкозы. Внутривенно было введено 1,5 мл 2,5% раствора аминазина, а позднее 2 мл 0,5% раствора седуксена. Спустя 2—2,5 часа от начала терапии симптомы возбуждения постепенно исчезли, рвота не повторялась, а через 3 часа мальчик уснул. Спустя 12 часов после введения эуфиллина состояние удовлетворительное, жалоб нет, признаки бронхообструкции отсутствуют, сохраняется умеренная тахикардия до 110 ударов в мин.

10. Отравления барбитуратами

Барбитал (веронал), барбитал натрий (мединал), фенобарбитал (люминал), эстимал (амитал, амобарбитал), этаминал-натрий (нембутал, пентобарбитал), циклобарбитал (фанадорм)

Общие положения

Отравления барбитуратами и препаратами, их содержащими, встречаются часто. Е. А. Лужников и Л. Г. Костомарова (1989) отмечают, что взрослых с этими отравлениями поступает не менее 20%—25% (в специализированный центр по лечению отравлений), и они составляют примерно 3% всех смертей от интоксикаций. О частоте отравлений детей барбитуратами и препаратами, их содержащими, в разных странах — неодинаковые сведения. Поскольку у детей раннего возраста инциденты обычно случайные, то снотворные находятся не на первом месте. Так, по данным W. Hofmann с соавт. (1979), снотворные, седативные и гипотонические средства из 600 случаев зарегистрированных отравлений у детей в Эрфурте с 1955 по 1976 г. составляют 7,5%, в то время как отравления средствами бытовой химии — 28,6%. Между тем у подростков с целью самоубийства седативные средства, в том числе и барбитураты, были использованы с такой же частотой, как и у взрослых (Marchi A. et al., 1987).

Исход отравлений зависит от качества препарата, функциональной активности печени, почек, возраста и пр. Поэтому дозы, вызывающие тяжелую и смертельную интоксикацию, обычно называют лишь приблизительно. Одни авторы (Goth A., 1972) считают смертельными дозами длительно действующих барбитуратов

(фенобарбитала, барбитала) 4,0—5,0 г, а барбитуратов средней продолжительности действия (амитала, этаминала) 2,0—3,0 г. Другие же авторы (Niyogi S.-K., 1973) рассматривают 1,0—2,0 г тех и других барбитуратов смертельными дозами для взрослых. Такие различия в суждениях вполне понятны, так как существуют широкие колебания индивидуальной чувствительности людей к названным веществам: смерть одного больного может наступить от приема 1,0—2,0 г барбитала, а другой может выжить после приема 20,0—22,0 г этого же препарата. Конечно, имеет значение еще и своевременное оказание помощи.

Е. А. Лужников и Л. Г. Костомарова (1989) считают, что смертельным может быть одномоментный прием 10 терапевтических разовых доз каждого барбитурата или их смесей. С. И. Локтионов (1977) отмечает, что летальность при отравлении снотворными и седативными средствами составляет в последние годы 1—3%, однако среди больных с осложненной комой она достигает 10—20%.

Смертельные дозы барбитуратов для детей в литературе не называют. Однако дети раннего возраста малоустойчивы к ним, и смерть ребенка может наступить от сравнительно небольших доз. Обычная снотворная доза для взрослых может вызвать тяжелое, даже смертельное отравление у детей в возрасте 1—3 лет.

Фармакокинетика барбитуратов

Всасывание барбитуратов начинается уже в желудке, где они находятся преимущественно в недиссоциированной форме; заканчивается оно в кишечнике. Скорость всасывания разных барбитуратов неодинакова. Скорее, в течение 15—20 минут, всасываются хорошо растворимые в липидах барбамил, эстимал, этаминал. Барбитал и фенобарбитал, плохо растворимые в липидах, всасываются медленнее, в течение не-

скольких часов. Их максимальная концентрация в крови возникает через 4—8 и 12—18 часов соответственно. Ослабление перистальтики кишечника у больного, находящегося в коматозном состоянии, задерживает всасывание барбитуратов из желудочно-кишечного тракта до нескольких суток (Лужников Е. А., Костомарова Л. Г., 1989). Наиболее опасны отравления барбамилом, эстималом и этаминалом, быстро

всасывающимися и быстро проникающими в мозг. Тяжелая кома при отравлении ими может возникнуть уже через 30—60 минут после приема.

Барбитураты средней продолжительности действия (барбитал, эстимал, этаминал) на 50—60% связаны с белками плазмы крови, а барбитураты длительного действия — фенобарбитал, барбитал — связаны с ним всего на 5 и 15% соответственно. У детей с гипотрофиями, заболеваниями печени и почек, у которых содержание белка в плазме крови снижено, связывание барбитуратов первой группы уменьшается, их свободная фракция и способность проникать в мозг возрастают, и интоксикация у этих детей протекает тяжелее.

Элиминация различных барбитуратов происходит неодинаково. Препараты длительного действия выводятся почками, преимущественно в неизмененном виде. Препараты же сред-

ней продолжительности действия подвергаются биотрансформации в печени и в неизменном виде почками практически не выводятся. Элиминация барбитуратов длительного действия (например, 35% снотворной дозы барбитала) происходит в основном за 48 часов, следы же в моче могут быть обнаружены на протяжении 8—12 дней. Недостаточность выделительной функции почек, являющаяся следствием либо несовершенства ее у детей раннего возраста, либо следствием заболеваний или нарушений гемодинамики, задерживает выведение этих барбитуратов из организма. Элиминация барбитуратов средней продолжительности действия, например этаминала, заканчивается в течение 3—4 дней; ее скорость зависит от интенсивности обезвреживающей функции печени и при ее заболеваниях или незрелости (у детей первых месяцев жизни) может замедляться.

Патогенез и клиническая картина отравления

Барбитураты замедляют проведение импульсов в синаптических структурах, и при отравлениях ими прежде всего развивается угнетение ЦНС. При легких формах интоксикации это может проявляться лишь возникновением сонливости с сохранением рефлексов. При более глубокой интоксикации развивается наркоз, глубина которого зависит от величины принятой дозы и концентрации вещества в крови и в мозговой ткани. Постепенно исчезают рефлексы: роговичные, болевые, тактильные, сухожильные, в последнюю очередь исчезает зрачковый рефлекс. Параллельно происходит угнетение дыхания из-за снижения чувствительности к углекислоте как центральных структур (включая структуры продолговатого мозга), так и хеморецепторов каротидного клубочка. В результате в крови накапливается углекислота и развивается дыхательный ацидоз. При глубоком отравлении барбитуратами дыхание поддерживается импульсацией с химиорецепторов каротидного клубочка и аортальных телец, возбуждаемых гипоксией. Высокие концентрации барбитуратов в мозговой ткани приводят к параличу дыхательного центра.

О степени угнетения ЦНС можно судить по изменению электроэнцефалограммы: сначала наблюдают десинхронизацию, затем появление веретенообразной активности или высоковольтной полиаритмии, в тяжелых случаях появляются периоды биоэлектрического молчания, прерываемые вспышками низковольтной активности.

Обнаружено (Meyer M. et al., 1974), что при отравлении барбитуратами увеличивается сродство гемоглобина к кислороду. В ре-

зультате нарушается диссоциация оксигемоглобина, кислород хуже отдается тканям, что способствует развитию гипоксии и метаболического ацидоза, снижению артерио-венозной разницы по кислороду.

Нарушение вентиляции может быть следствием механических причин: аспирирования рвотных масс, пассивного затекания содержимого желудка в дыхательные пути (регургитация), следствием интенсивной саливации, бронхореи, а также по центральному типу. Нарушение проходимости дыхательных путей может привести к ателектазам, усугубить гипоксию. Сочетание обтурационных и центральных нарушений ведет к длительному и тяжелому расстройству дыхания. В дальнейшем причиной дыхательной недостаточности у больных становится пневмония (см. ниже).

При отравлении барбитуратами обычно нарушается функция сердечно-сосудистой системы (Лужников Е. А., Костомарова Л. Г., 1989). У больных снижается артериальное давление, что является следствием: угнетения центральных структур, регулирующих сосудистый тонус; нарушения проведения импульсов через симпатические ганглии (особенно барбитал); снижения окислительных процессов в миокарде, что ослабляет сократительную деятельность сердца и проявляется в уменьшении ударного и минутного объема крови, особенно при тяжелых отравлениях или у детей с предшествовавшей патологией сердца (например, ревматическим ревмокардитом); гипоксии и ацидоза, снижающих реакцию сосудов на сосудосуживающие

эндогенные вещества (норадреналин, ангиотензин) и повышающих проницаемость сосудов и выход жидкости из просвета сосудов в ткани. Последнее приводит к гиповолемии, повышению гематокрита и свертываемости крови. Высокие концентрации барбитуратов оказывают прямое расслабляющее влияние на гладкую мускулатуру сосудов.

На ЭКГ обнаруживают, особенно у больных в глубокой коме, синусовую тахикардию, снижение S-T ниже изолинии, отрицательный зубец T.

При сравнительно легких отравлениях артериальное давление может быть снижено до 100—90/60—50 мм рт. ст., а при более тяжелых до 80—60/60—40 мм рт. ст. и ниже. Снижение артериального давления сопровождается тахикардией (до 100—120 сокращений сердца в минуту), компенсирующей в какой-то степени нарушения гемодинамики. При частичной сохранности регуляторных механизмов у больных может компенсаторно повыситься периферическое сопротивление сосудов, препятствующее дальнейшему падению артериального давления; при тяжелых же формах отравления эти компенсаторные механизмы нарушены, периферическое сопротивление сосудов остается низким, что еще больше нарушает гемодинамику.

При интоксикации барбитуратами уменьшается диурез в связи с нарушениями гемодинамики и с гипоксией; замедляется перистальтика кишечника, снижается секреция желудочного сока, раскрываются пилорический и кардиальный сфинктеры. У отравленных обычно снижается температура тела, что является следствием угнетения окислительных процессов и образования тепла, с одной стороны, а с другой — следствием увеличения теплоотдачи из-за расширения кожных сосудов. Гипотермия задерживает метаболизм и экскрецию ядов, нарушает многие функции организма, и чем выраженнее гипотермия, тем тяжелее прогноз. Нередко у детей гипотермия сменяется гипертермией (обычно как следствие обезвоживания и гипоксии).

При отравлениях барбитуратами обычно снижаются иммунные процессы, что способствует развитию инфекции. У отравленных сравнительно легко возникает воспаление легких, примерно в 20% случаев, особенно бронхопневмонии. Этому способствует застой в легких, нарушение вентиляции из-за угнетения дыхания и закупорки просвета бронхов слизью, ателектазы. Чем дольше кома, тем больше опасность возникновения пневмонии. При длительности комы больше 60 часов ее обнаруживают практически у всех больных. Пневмонии обычно двусторонние, в нижних долях, очагового или сливного характера. Возбудителями пневмонии чаще бывают золотистый

стафилококк и различные виды стрептококков. Инфицируется и мочевого пузыря, чему способствует находящийся в нем катетер.

Нарушения дыхания и падение артериального давления имеют ведущее значение при отравлении барбитуратами. Они приводят к развитию тяжелой гипоксии, которая может быть либо непосредственной причиной гибели ребенка, либо причиной возникновения осложнений, усугубляющих тяжелое состояние больного и вызывающих его гибель: отек легких, отек мозга, почечная недостаточность, гибель клеток коры головного мозга.

При отравлении барбитуратами, особенно у больных, находящихся в состоянии комы, часто и быстро развиваются трофические повреждения кожи в виде буллезного дерматита и некротизирующего дерматомиозита, быстро развивающихся пролежней. Эти трофические расстройства являются следствием сдавливания кожи собственным весом тела, местного расстройства кровообращения и снижения трофической функции ЦНС (Лужников Е. А., Костомарова Л. Г., 1989).

О прогнозе можно судить по состоянию ребенка. Сохранение роговичного рефлекса, хорошее дыхание, нормальное артериальное давление являются хорошими прогностическими симптомами. Исчезновение же роговичного рефлекса, а затем и зрачкового, арефлексия, цианоз, нарушение дыхания, падение артериального давления свидетельствуют о тяжелом отравлении и возможности летального исхода.

Помимо клинических симптомов, важным критерием тяжести отравления является концентрация вещества в крови (см. табл. 115). Представленные в таблице данные получены на основании обследования взрослых людей.

По данным Е. А. Лужникова и Л. Г. Костомаровой (1989), поверхностная кома наблюдается при содержании в крови нембутала (этаминала) 10 мкг/мл, барбитала примерно 30 мкг/мл, фенобарбитала больше 40 мкг/мл. Концентрация барбитуратов в ЦСЖ примерно равна их концентрации в крови. В моче их концентрация значительно выше.

Различают несколько стадий отравления барбитуратами.

I. Стадия засыпания. Больной сонлив, апатичен, спит, но его можно разбудить и войти с ним в контакт; у него сохранены рефлексы, дыхание ровное, спокойное, артериальное давление в пределах нормы. Ребенок розовый. Зрачки сужены. Роговичный и зрачковый рефлексы живые. Брадикардия, гиперсаливация. Это — легкая форма отравления.

II. Стадия поверхностной комы (осложненной, неосложненной). Больной спит, разбудить

ГАСТРОСТАТ

Многочисленные работы доказали тесную взаимосвязь между течением заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки и инфицированностью слизистой оболочки микроорганизмом *Helicobacter pylori*, для эрадикации которого большинство научных школ рекомендуют тройную терапию. Мы применили для лечения больных с гастродуоденальной патологией препарат «Гастростат» (Stephen Hunter, Австралия) состоящий из трех компонентов: трикалия дицитрат висмута — эквивалент 107,7 мг висмута, буферный тетрациклина гидрохлорид 250 мг, метронидазол 200 мг.

Наличие *Helicobacter pylori*-инфекции определяли биохимическим и серологическим методами. Для проведения уреазного теста использовались диагностические наборы «Де-Нол Тест» (Нидерланды) и «CUtest» (Германия). С помощью иммуно-ферментного анализа определяли концентрацию специфических иммуноглобулинов Ig G в сыворотке крови больных, используя диагностический набор «UBI Magivel» (США) и полуавтоматический анализатор «Statfax 303» (США).

Курс лечения был проведен 40 больным в возрасте 21-63 года (средний возраст 38,6 года), у которых по результатам двух тестов была выявлена инфицированность *Helicobacter pylori*. Мужчины составляли 67,5%, женщины 32,5%. У трех больных имелось язвенное поражение желудка, у 34 — язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в фазе обострения, у 3 — эрозивный гастродуоденит. Больные принимали препарат 5 раз в течение дня с 4-х часовым перерывом между приемами на протяжении 10 дней, 16 человек принимали только «Гастростат» (в том числе 12 — амбулаторно), у 24 больных дополнительно по показаниям назначили ингибиторы желудочной секреции (циметидин, ранитидин), холинолитики (атропин, гастроцепин).

В процессе лечения «Гастростатом» у абсолютного большинства больных отмечено уменьшение болевого и диспептического синдромов на второй-пятый день от начала и почти полное их прекращение к моменту окончания терапевтического курса. При контрольном эндоскопическом исследовании подтверждено рубцевание язвенных деректов и эпителизация эрозии у 38 из 39 больных (97,4%) окончивших курс лечения. Средний срок рубцевания до «красного» рубца составил 21,5±1,9 дней. Один больной с незарубцевавшейся глубокой язвой пилорического канала желудка был переведен для лечения в хирургическое отделение. Эрадикация *Helicobacter pylori* по результатам биохимического теста и микроскопии мазков-отпечатков достигнута у 32 больных (82,05 % пролеченных). Полученные результаты сопоставимы по эффективности с применявшейся нами ранее другой схемы тройной терапии с применением амоксициллина, де-нола и метронидазола.

По данным контрольной топографической внутрижелудочной рН-метрии, выполнявшейся одновременно с эндоскопическим исследованием, у 10 из 16 больных, не получавших кислоторегулирующей терапии, получено достоверное уменьшение протяженности зоны гиперацидности и некоторое увеличение показателей внутрижелудочной рН.

При лечении у 17,5% больных (7 из 40) наблюдались некоторые побочные действия компонентов препарата: у трех человек клинически и лабораторно обнаружен дисбактериоз, двое больных жаловались на тошноту в первые дни лечения, один пациент связывал появление головной боли с приемом препарата. У одной пациентки лечение пришлось отменить из-за выраженной тошноты и неоднократной рвоты.

Отдаленные результаты оценивались нами через 12-15 месяцев. У всех пациентов с подтвержденной эрадикацией *Helicobacter pylori* на протяжении года не обнаружено клинического обострения язвенной болезни. Через 6-8 месяцев после лечения у лиц этой группы достоверно снижалась концентрация специфических Ig G в сыворотке крови. Среди больных с неэффективным лечением инфекции (7 человек) у троих зафиксирован рецидив язвенной болезни двенадцатиперстной кишки.

Результаты работы свидетельствуют о высокой противоязвенной и антибактериальной эффективности комбинированного препарата «Гастростат» и позволяют рекомендовать его к широкому применению для лечения гастродуоденальной патологии, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori*.

Свинцицкий Анатолий Станиславович доктор медицинских наук, профессор.

Богомаз Владимир Михайлович аспирант кафедры, заведующий отделением диагностики Центральной бассейновой клинической больницы.

Препарат предлагается в реализацию Компанией «МЕДАТА».

Адрес для переписки: 119435, г. Москва, ул.
Малая Пироговская, д.14

Телефон: 956-17-38;
Факс: 956-17-39



ТРОЙНАЯ ТЕРАПИЯ
для лечения геликобактериальной инфекции
язвенной болезни

ГАСТРОСТАТ

ПОЛНЫЙ КУРС
для эффективного лечения
язвы желудка
и двенадцатиперстной кишки

Tripotassium
Dicitrato
Bismuthate
Equivalent
to 107.7mg
Bismuth



Buffered
Tetracycline
Hydrochloride
250mg



Metronidazole
200mg



Tripotassium
Dicitrato
Bismuthate
Equivalent
to 107.7mg
Bismuth



Buffered
Tetracycline
Hydrochloride
250mg



Metronidazole
200mg

ПОЛНЫЙ КУРС ЛЕЧЕНИЯ -
это 10 блистерных пластинок
по 15 таблеток каждая

Каждая блистерная пластинка - это
5 таблеток трикалия дицитрата висмута
(эквивалент 107,7мг висмута),
5 таблеток буферного тетрациклина
гидрохлорида 250мг,
5 таблеток метронидазола 200мг

15 таблеток в каждой блистерной
пластинке - это ежедневная доза
приема препарата

MEDATA
YOUR PARTNER IN HEALTH CARE

Box 27287
S-102 53 STOCKHOLM
Швеция
Тел. Межд.: +46-8-667 08 30
Факс: +46-8-660 49 09
Телекс: 13199 Medata S

119435 МОСКВА,
ул. Малая Пироговская, 14
Тел.: 956-17-38
Факс: 956-17-39

**Санкт-Петербургская Научная Ассоциация
Клинической Фармакологии и Клинической Токсикологии**

представляет
автоматизированную
диагностическую
систему

"ТОКСИНДРОМ"

**БЫСТРЫЙ И ТОЧНЫЙ ДИАГНОЗ ПРИ ОТРАВЛЕНИЯХ,
СИСТЕМА ПОИСКА ГРУППОВОЙ ПРИНАДЛЕЖНОСТИ ЯДА**

СИСТЕМА ОБЕСПЕЧИВАЕТ:

- Определение токсического вещества по девяти основным клиническим признакам с учетом динамики состояния больного
- Определение групповой принадлежности яда (лекарственного препарата) до проведения специальных, в том числе химико-токсикологических исследований
- Ориентацию врача на проведение неотложных мероприятий по оказанию специализированной токсикологической помощи, включая неотложную фармакотерапию
- Определение направления исследований химика-лаборанта и судебно-медицинского эксперта
- Улучшение качества лечения

- "ТОКСИНДРОМ"**
- уместается на дискете для IBM-совместимых компьютеров, может быть "автоматически вмонтирована" в любую базу данных
 - проста в обращении

Система базируется на оценке доступных клинических признаков острого отравления, определяемых врачом "первого контакта" - бригадой скорой помощи, персоналом приемных отделений больниц, врачами специализированных токсикологических подразделений.

Алгоритм диагностики основан на принципах классической синаптической теории действия ядов, вызывающих развитие специфических медиаторных синдромов.

Совокупность клинических признаков отражает медиаторный токсикосиндром, который позволяет с высокой степенью вероятности вычислить группу ядов, представителем которой произошло отравление.

Меню дополнительных признаков, вносимых исследователем в ходе осмотра больного, повышает точность диагноза.

Система совместима с базовыми накопителями токсикологической информации и, вместе с тем, обладает рядом серьезных преимуществ перед ними.

Диагностическая система групповой принадлежности яда имеет расширения, в которых заложены сведения о токсикокинетике, токсикодинамике лекарственных веществ, особенностях клинической картины отравления обнаруженным токсикантом, мероприятиях по оказанию неотложной токсикологической помощи, а также сведениях о возможных побочных эффектах при проведении фармакотерапии.

Разработанная программа может быть использована в качестве поисковой системы, базы данных и архива, одновременно.

Диагностическая система "ТОКСИНДРОМ" разработана под руководством эксперта ВОЗ по секции токсикологии, д.м.н. В.В. Афанасьева.

Демонстрация системы "ТОКСИНДРОМ"

**состоится на выставке "МЕДИЦИНА-98" с 31 марта по 3 апреля
Санкт-Петербург, ЛЕНЭКСПО**

Вы сможете познакомиться с работой системы, заказать её на льготных условиях, получить необходимые консультации, в том числе 2 марта В.В. Афанасьева

"ТОКСИНДРОМ"

- **СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД,**
- **ОПЕРАТИВНЫЙ ПОИСК,**
- **ТОЧНЫЙ ДИАГНОЗ,**
- **КАЧЕСТВО ЛЕЧЕНИЯ!**

Информация по телефонам: (812) 272-2070, (812) 272-1602 E-mail: intmedic@mail.wplus.net

Токсические и смертельные концентрации барбитуратов и других снотворных в крови людей
(Niyogi S.-K., 1973)

Таблица 115

Препарат	Концентрация в крови (мг%)	
	токсическая	смертельная
Этаминал	0,8—2,3	2—5
Барбамил	3—5	2,7—8
Фенобарбитал	5—10	10—15
Барбитал	7—10	10—15
Ноксирон	2—3	
Метаквалон		0,5—3,2

Особенности неврологической симптоматики при острых пероральных отравлениях психотропными средствами. Больные в коме 1
(цит. по Карлову В. М. с соавт, 1987)

Таблица 116

Симптомы	Препарат	ФОС	Опиаты	Ноксирон	Транквилизаторы	Нейро- лептики	Барби- тураты
глубина нарушения сознания		++	++	+++	++	++	+++
зрачок							
узкий		+++	+++	—	+	++	+++
широкий		—	—	+++	—	—	—
реакция на свет							
сохранена		—	—	+	+	—	+
снижена		+++	+++	++	++	+++	+
корнеальные рефлексы		++	++	—	—	+++	—
тризм		+	+++	—	—	+++	—
повышение мышечного тонуса по гипертоническому типу		+	+++	—	—	++	—
экстрапирамидные симптомы по выходе из комы		+	—	—	—	+++	—
гипотония мышц		+	+	++	+++	+	+
миофибрилляции		+++	—	—	—	—	—
увеличение сухожильных рефлексов		—	+++	—	—	—	—
снижение сухожильных рефлексов		+	—	—	++	++	+
реакция на боль		+	—	—	+	+	+
гипотермия		—	+	+	+	++	+
брадикардия		+++	±	—	—	—	—
коллапс		++	+++	+	+	++	+
нарушения дыхания по центральному типу		++	+++	—	—	—	+
цианоз		+	+++	—	—	—	—
гипергидроз		+++	++	—	—	—	+

+ наличие, — отсутствие.

его не удастся, но глубокие сухожильные, роговичные и зрачковые рефлексы у него сохранены, хотя и несколько ослаблены. Мышечный тонус может быть снижен или повышен, могут появиться патологические рефлексы Бабинского и Россоло. Дыхание спокойное, артериальное давление в пределах нормы. Это — более тяжелое отравление, требующее большого внимания к больному. У ряда больных эта стадия осложняется нарушением дыхания из-за гиперсаливации, бронхореи, западения языка, аспирирования рвотных масс.

III. Стадия глубокой комы (осложненной, неосложненной). У больного отсутствуют или рез-

ко снижены сухожильные, зрачковые рефлексы. Дыхание редкое, уменьшенной амплитуды, артериальное давление ниже нормы. Тоны сердца глухие, пульс слабый, частый. Это — крайне тяжелая форма интоксикации, требующая тщательного выполнения всех лечебных мероприятий. Эта стадия может быть осложнена угнетением центров продолговатого мозга. Тогда дыхание становится еще реже, с периодическими остановками, поверхностным. Развивается цианоз, зрачки расширяются. Артериальное давление продолжает снижаться, размеры сердца увеличиваются, пульс становится нитевидным, редким.

Форму отравления ребенка барбитуратами следует определять лишь после тщательного проведения всех мероприятий по удалению невсосавшегося яда из организма, иначе более легкая форма отравления может оказаться лишь начальной стадией и перейти после вса-

сывания остатков яда в желудочно-кишечном тракте в тяжелую форму. При отравлении медленно действующими барбитуратами глубина угнетения ЦНС может увеличиться и через некоторое время после прекращения всасывания.

Дифференциальная диагностика

Отравления барбитуратами сопоставляют с отравлениями лекарственными средствами, которые вызывают «холиномиметическое» действие, синдром угнетения (ФОС, этанолом, транквилизаторами, ноксироном); с отравлениями седативными нейролептиками и промышленными ядами (СО, углеводородами), а также с другими патологическими состояниями (черепно-мозговой травмой, апоплексией).

При дифференциальной диагностике очень большую роль играет неврологический осмотр больного. В табл. 116 приводятся сведения о различиях неврологической симптоматики при острых отравлениях центрально действующими препаратами.

При неврологическом осмотре больного крайне важно обратить внимание на асимметричность зрачков, состояние роговичных рефлексов, возможность глотания; необходимо оценить менингеальные симптомы (следует помнить, что иногда наличие симптома Лассега не позволяет выявить симптом Кернига). В течение суток патологические рефлексы рекомендуют проверять с обеих сторон (Карлов В. М. с соавт., 1987). Наличие 2—3 неврологических признаков (оценка зрачков, реакция на боль, менингеальный симптомокомплекс, патологические стопные знаки) должно настораживать на церебральную патологию.

Лабораторная диагностика

Включает клинический анализ крови и мочи, химико-токсикологическое обследование биосред на производные барбитуровой кислоты, активность креатинфосфокиназы, ЭКГ, ЭхоЭГ, снимок черепа (при подозрении на черепно-мозговую травму). Поскольку химико-токсикологическая диагностика барбитуратов (количественный анализ) представлена во многих стационарах и лабораториях, приводим концентрации некоторых веществ из этой группы (табл. 117).

Таблица 117

Терапевтические, токсические и летальные концентрации некоторых производных барбитуровой кислоты

(цит. по данным D. R. Udes, University Hospital, The Netherlands, 1996)

Название препарата	Концентрация в плазме крови			
	терапевтическая мг/л		токсическая мг/л	
	минимальная	максимальная	минимальная	летальная
амобарбитал	1	5	10—30	13—96
барбитал	10	40	60—80	> 100
бутобарбитал	5	15	20	?
циклобарбитал	5	10	10—15	?
этаминал	2	5	10	
гексобарбитал	4	10	15	50
пентобарбитал	1—3	25—40	5	10
фенобарбитал	10	20—40	60—80	100—150
секобарбитал	1	5	6—10	10—50
тиопентал	1—5	20—40	10 (40—50)	10—100

Сведения по группе в целом:

Барбитураты:				
— короткого действия	1	5	7—10	10—15
— средней продолжительности действия	1	5	10—30	> 30
— длительного действия	10	40	40—60	> 80

Лечение

При лечении отравленных барбитуратами необходимо одновременно удалять невсосавшийся и всосавшийся яд, поддерживать дыхание и кровообращение, предупреждать возможные осложнения комы.

Последовательность проведения различных мероприятий зависит от формы и стадии отравления. Если ребенок еще в сознании, то необходимо немедленно удалить яд из желудка, вызывая рвоту, а затем промыть его. У детей до 2—3 лет промывание желудка лучше производить теплым изотоническим раствором натрия хлорида с добавлением 1—2% раствора натрия гидрокарбоната (для перевода барбитурата в ионизированную форму). После промывания через зонд следует ввести активированный уголь и солевое слабительное (предпочтительнее натрия сульфат). Затем поставить очистительную клизму. Можно стимулировать перистальтику кишечника внутримышечным введением 2 раза в сутки питуитрина: детям до 1 года — 0,1 мл, детям 2—5 лет — 0,2—0,4 мл, детям 6—12 лет — 0,4—0,6 мл, подросткам 0,5—1,0 мл. Усилить перистальтику кишечника могут вливаемые растворы калия хлорида (4%) в растворе глюкозы с инсулином (см. раздел А, главу 10), а также назначение метоклопрамида, мотилиума.

Если ребенок без сознания, но расстройств дыхания у него нет и после приема яда прошло не более 4 часов, то ему целесообразно промыть желудок после предварительной интубации трахеи. В подобных случаях перед этой процедурой и перед зондированием желудка ребенку обязательно вводят парентерально возрастную дозу атропина. Если же с момента приема яда прошло 4—6 часов и можно ожидать раскрытие пилорического сфинктера (и у ребенка происходит непроизвольное отделение мочи из-за раскрытия сфинктера мочевого пузыря), то промывание желудка лучше не производить, т. к. попавшая из желудка в кишечник жидкость будет способствовать растворению яда и его всасыванию, а всасывание самой жидкости может привести к интоксикации водой. В таких случаях лучше выполнить осторожное отсасывание содержимого желудка с последующей энтеросорбцией.

Для ускорения выведения барбитуратов используют форсирование диуреза с одновременным подщелачиванием мочи, путем внутривенного вливания натрия гидрокарбоната. В щелочной моче барбитураты превращаются в ионизированную форму, плохо реабсорбируются в почках и потому скорее выводятся с мочой.

Форсированный диурез особенно эффективен при отравлении барбитуратами длительного действия (барбиталом и фенобарбиталом). Их выведение ускоряется в 20—30 раз. В инфузионную программу необходимо включить низкомолекулярные плазмозаменители (реополиглюкин и гемодез) и консервированную плазму в дозе по 10—15 мл/кг, особенно при лечении отравлений барбитуратами средней продолжительности действия и у детей с артериальной гипотензией.

Молекулы белков и полимеры, сорбируя яды, препятствуют их проникновению в ткани и ускоряют выведение из организма.

При отравлениях, сопровождающихся развитием поверхностной и, тем более, глубокой стадии комы, показано максимально раннее применение активных методов экстракорпоральной детоксикации (гемодиализ, гемосорбция). М. Brass с соавт. (1974) отметил, что гемодиализ увеличивает выведение фенобарбитала в 5,2, барбитала в 2,8 раза больше, чем форсированный диурез. Гемокарбоперфузия удаляет барбитураты больше, чем гемодиализ (Cutler E. et al., 1987).

При отравлении барбитуратами средней продолжительности действия (этамналом, барбамилем) форсирование диуреза и гемодиализ малоэффективны, т. к. почками они очень мало выводятся, а в плазме крови прочно связаны с белками. В данном случае большее значение имеет перитонеальный диализ, интенсивно выводящий накопившиеся в сальнике барбитураты (Лужников Е. А., Муромов А. Л., 1975). Ускоряет элиминацию этих барбитуратов активирование обезвреживающей функции печени (см. раздел А, главу 10).

По современным представлениям, основой ведения больных с отравлениями барбитуратами является поддерживающая терапия, направленная на ликвидацию дыхательных расстройств, поддержание вентиляции и оксигенации, обеспечение адекватной гемодинамики.

Токсическая кома любой степени у детей является абсолютным показанием для интубации трахеи и перевода ребенка на ИВЛ воздушно-кислородной смесью. Ее продолжают до тех пор, пока больной не сможет самостоятельно адекватно дышать, о чем будет свидетельствовать уровень $\text{PaCO}_2 = 35—45$ мм рт. ст. при попытках самостоятельного дыхания и насыщение крови кислородом более 96% на фоне 30% концентрации кислорода. В зависимости от тяжести отравления, наличия или отсутствия осложнений (аспирации, пневмонии, отека легкого)

продолжительность ИВЛ варьирует от нескольких суток до нескольких недель. В связи с этим для успеха терапии и профилактики легочных осложнений важнейшее значение имеет уход за эндотрахеальной трубкой и дыхательными путями: адекватное увлажнение и подогрев кислородно-воздушной смеси (32—33°C, относительная влажность не менее 75%), при необходимости санация трахеобронхиального дерева с соблюдением асептики (обработка рук, перчатки и отсосные катетеры разового использования).

Тщательный уход и использование эндотрахеальных термолабильных трубок позволило в настоящее время полностью отказаться от трахеостомии у этой группы больных. При отравлениях барбитуратами искусственную вентиляцию легких не следует проводить в режиме гипервентиляции, поскольку вымывание углекислоты из организма приведет к алкалозу, снижающему количество ионизированного (активного) кальция в плазме крови и этим способствующему возникновению судорог. Судороги и повышение тонуса скелетной мускулатуры опасны тем, что они повышают использование кислорода периферическими тканями, усугубляют гипоксию и угнетение ЦНС. Это в 50-х годах послужило поводом к критическому анализу эффективности аналептиков при отравлении барбитуратами и другими средствами, угнетающими ЦНС.

В 50—60-х годах была острая дискуссия о целесообразности использования аналептиков при отравлении барбитуратами. К настоящему времени считается, что при хорошо налаженной реанимационной службе в токсикологическом центре или в приемном отделении аналептики практически не нужны и даже опасны.

Для поддержания артериального давления на нормальном уровне большое значение имеют вливания плазмозаменителей и других жидкос-

тей, применяемых для форсирования диуреза. Они поддерживают объем циркулирующей крови, улучшают кровоток в капиллярах, препятствуют внутрисосудистой агрегации эритроцитов и тромбоцитов. Очень важны для этой же цели вливания растворов натрия гидрокарбоната, ликвидирующих ацидоз и восстанавливающих этим нормальную реакцию сосудов на эндогенные сосудосуживающие вещества (норадреналин, ангиотензин). Ликвидация гипоксии и ацидоза способствуют аскорбиновая кислота, рибофлавин (особенно в виде моноклеотида), кокарбоксилаза, никотиновая кислота. При сохраняющейся артериальной гипотензии к инфузионной терапии присоединяют инотропную поддержку препаратами быстрого действия (допамин и/или добутамин), титруя их дозу так, чтобы клинически и лабораторно обеспечить адекватную периферическую перфузию: теплая, нецианотичная кожа, артериальное давление в пределах возрастной нормы, диурез более 1 мл/(кг·ч), отсутствие метаболического ацидоза.

Важным моментом терапии отравлений барбитуратами является раннее назначение пирacetama в больших дозах (до 20 мг/кг), способствующего ускорению выхода больного из комы. Чем раньше проведено лечение пирacetамом, тем меньшие нарушения ВНД определяются в соматогенной фазе отравления, включая отдаленный период времени (Лукин В. А., 1995).

Отравленного ребенка следует согревать. Для предотвращения застоя в легких ребенка надо регулярно переворачивать с боку на бок. Для профилактики инфицирования дыхательных и мочевых путей тяжелым больным сразу же при поступлении в больницу вводят антибиотики, предпочтительнее из группы пенициллинов или цефалоспоринов. Необходимо предпринимать меры по предупреждению отека мозга и легких (см. раздел А, главу 10). Чем тяжелее

Таблица 118

Фармакодинамическое взаимодействие барбитуратов с препаратами других фармакологических групп

Препарат	ЧСС	Тонус бронхов	АД	Примечание
прозерин	—	+	—	препятствует задержке барбитуратов в кишечнике
аминостигмин	---	+	—	гипотензия за счет снижения сердечного выброса
атропин	+	—	+	умеренная стимуляция ЧСС
мезатон	—	+	+	увеличение преднагрузки и постнагрузки на сердце
изадрин	+++	---	+	резкая тахикардия
анаприлин	---	+++	---	брадикардия, гипотензия
сермион	+	—	—	гипотензия
димедрол	+	—	—	гипотензия, усиление тахикардии, углубление депримирующего действия
натрия оксибутират	+	—	—	увеличение длительности и глубины седации

+ усиление эффекта, — ослабление эффекта.

отравление барбитуратами, тем более желательно обеспечить ребенку постоянный кардиореспираторный мониторинг и регулярный лабораторный контроль: непрерывное наблюдение за частотой пульса, ЭКГ, температурой тела; пульс-оксиметрия, исследование газов крови и

кисотно-основного состояния (каждые 4—12 часов), электролитов, осмотической концентрации крови и мочи, баланс воды и электролитов.

В таблице 118 представлены возможные результаты сочетания барбитуратов с препаратами других групп.

Особенности токсикогенной и соматогенной фаз, на которые следует обратить внимание

Барбитураты являются «хрононегативными» ядами (с выраженным депримирующим эффектом), которые вызывают угнетение гемодинамики и дыхания, а также развитие трофических нарушений.

При отравлении барбитуратами существует кратковременный период времени, в течение которого эти яды оказывают «хрононегативное» действие с элементами «холинергического» синдрома.

1. В токсикогенной фазе следует обратить внимание на выраженность «холинергического» синдрома, который может осложнять течение комы. После постановки диагноза при всех степенях тяжести отравления барбитуратами рекомендуется как можно более раннее введение пираретама.

2. В соматогенной фазе необходимо предупреждать и устранять осложнения: токсическую астению, трофические нарушения, пневмонию.

11. Отравления другими снотворными

Бромизовал (бромурал), ноксирон (глутетимид), метаквалон, нитразепам (могадон, нозепам, радедорм, эуноктин), флунитразепам (регипнол), триазолам

Общие положения

Отравления другими снотворными происходят у детей с такой же частотой, как и барбитуратами, и наблюдаются в семьях, члены которых пользуются этими препаратами.

Из бромкарбамидов в России официально используют бромизовал; карбромал исключен из списка применяемых у нас снотворных, но он может поступить из других стран или храниться дома с давних времен.

Отравления бромкарбамидами

Бромкарбамиды — более слабые снотворные, чем барбитураты, и у взрослых отравления ими развиваются от сравнительно высоких доз (5,0—15,0 г), смертельные отравления описаны после приема 20,0 г и больше. У детей интоксикация развивается от значительно меньших доз. Так, у девочки 1 года 4 месяцев возникла тяжелая интоксикация после приема примерно 2,5 г карбромала. R. Schydlo, M. Diderichs (1973) считают летальными его дозами 0,5—1,0 г на 1 кг. Интоксикация же ребенка может развиваться от приема обычной снотворной дозы для взрослых.

Всасываются бромкарбамиды из желудочно-кишечного тракта быстро, и отравление развивается в течение 15—30 минут. Однако иногда в желудке обнаруживают таблетки препаратов даже на второй день после их приема. В крови они мало связаны с белками, выводятся почками.

Картина интоксикации практически такая же, как у барбитуратов. Отличие заключается лишь в том, что тахикардия и нарушения ЭКГ (снижение возбудимости, уплощение зубца Т, удлинение интервала S-T) возникают у большинства больных и сохраняются после нор-

мализации артериального давления, кислотно-основного состояния, баланса электролитов и парциального давления кислорода в крови (Гребензее и др., 1972). На ЭЭГ отмечают замедление основной активности с преобладанием β -волн. При тяжелых отравлениях обнаруживают раскрытие пилорического сфинктера, в желудок затекает желчь и содержимое кишечника вместе с растворенным, но не всосавшимся препаратом. Поэтому в желудке обнаруживают значительно более высокие концентрации снотворного и отщепившегося от него брома, чем в крови отравленного. У больных может быть тяжелый парез кишечника.

По физико-химическим свойствам ион брома сходен с ионом хлора, однако он не способен полностью заменять его в регуляции гомеостаза (формировании мембранного потенциала, КОС и т. д.). В результате отравления поступающие в организм ионы брома вытесняют хлор из окислительно-восстановительных и физико-химических реакций в целом. Последствием этого замещения в основном являются аритмии и нарушение обмена веществ.

Лабораторная, функциональная и химико-токсикологическая диагностика

Оценивают клинический анализ крови, мочи; у тяжелых больных — контроль ЭКГ, мониторинг гемодинамики, АлТ, АсТ, КФК (опасность рабдомиолиза), контроль хлора плазмы.

Лечение отравления практически такое же, как и лечение интоксикации барбитуратами. Однако в тяжелых случаях рекомендуют повторно

промыть желудок, удаляя попавший в него препарат и бром, производить повторное промывание кишечника 40% раствором сорбита для предотвращения повторного всасывания яда.

Бромкарбамиды хорошо диализуются. Выведение их резко возрастает во время форсированного диуреза, но наиболее эффективен гемодиализ.

Прогноз тем лучше, чем раньше приступили к выполнению названных процедур по удалению яда из желудочно-кишечного тракта и к интенсивной терапии. Если же терапия на-

чата через 30—40 часов и позже, то прогноз плохой даже после приема относительно небольшой дозы.

Отравления ноксиром

После исключения ноксирона из списка отечественных препаратов отравления им стали реже, но все же встречаются.

Прием 1,0 г может вызвать отравление, а 5,0 г — отравление со смертельным исходом (Niyogi, 1973).

Ноксирон хорошо растворяется в липидах, поэтому быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и проникает через гемато-энцефалический барьер в мозг. Отравление развивается быстро. Он способен выводиться с желчью в кишечник и снова из него всасываться, т. е. он участвует в энтеро-гепатической циркуляции. В организме он превращается в токсический метаболит (4-окси-2-этил-2-фенилглутаримид), и тяжесть отравления коррелирует с содержанием в крови не столько самого ноксирона, сколько этого метаболита. Почками он выводится плохо.

Картина интоксикации отличается от таковой при отравлении барбитуратами; отличие от барбитуратов — мидриаз. Наиболее важной

особенностью является циклическое изменение глубины комы: у больного то восстанавливаются рефлексы, то исчезают (результат повторного всасывания из кишечника). Характерны унилатеральные неврологические нарушения: появление рефлекса Бабинского, нарушения рефлексов на одной конечности и пр. (Meyers R., Stockard J., 1975). Типичны сухие слизистые оболочки полости рта, неподвижные глазные яблоки (хотя иногда и отмечают нистагм), умеренно расширенные зрачки, при тяжелом отравлении — с отсутствием реакции на свет, анизокория. Часто развивается брадикардия. Может быть паралитический илеус. На коже обнаруживают эритематозно — отечные участки, длительно сохраняющийся дерматографизм.

Лечение отравления такое же, как и при отравлении барбитуратами. Отличие состоит лишь в том, что ни форсированный диурез, ни обычный гемодиализ — неэффективны (Brass H. et al., 1974). Есть наблюдения о хорошем результате масляного диализа (Welch L. et al., 1972).

Отравления метаквалом

Отравления метаквалом возникают после приема нескольких снотворных доз. Смертельная доза у взрослых 114—133 мг/кг. При концентрации в крови 1,7 мг% больной теряет сознание, при концентрации выше 3,6 мг% может наступить смерть (Pascarelli E., 1973). Основной путь элиминации — обезвреживание в печени с последующим выведением метаболитов почками. В кинетике метаквалона есть очень важная особенность: он участвует в энтеро-гепатической циркуляции, т. е. он опять всасывается из кишечника в кровь и из нее секретируется в желудок и захватывается печенью.

У отравленных метаквалом сначала возникает состояние ажитации, иногда появляются галлюцинации. Затем больной теряет сознание, и появляются другие признаки угнетения ЦНС, но у него сохраняются и даже усиливаются сухожильные рефлексы, появляется рефлекс Бабинского, миоклония, тонико-клонические судороги. Одновременно у больного может быть рвота, нередко кровавая, возникает опасность аспирации. Иногда наблюдают отек соска зрительного нерва. Метаквалон нарушает функ-

цию печени, снижая образование в ней факторов свертывания крови (протромбина, проконвертина, проакцеллерина), что и приводит к кровоточивости. У отравленных нередко развивается острая сердечная недостаточность, проявляющаяся в тахикардии, падении артериального давления.

Лечить отравленных метаквалом трудно. Удаляют яд (помимо промывания желудка, введения активированного угля и солевого слабительного) периодическим отсасыванием содержимого желудка, в тяжелых случаях промывают кишечник 40% раствором сорбита. Форсированный диурез — неэффективен (Brass H. et al., 1974), гемодиализ — малорезультативен. Больным необходимо профилактически назначать сердечные гликозиды, викасол, препараты, предупреждающие повреждение печени (пиридоксин, метионин, холин, кокарбоксилазу, АТФ и пр.). Для устранения судорог — вещества, мало угнетающие дыхание, например ГОМК, в тяжелых случаях — введение миорелаксантов типа ардуана, интубирование трахеи и проведение искусственной вентиляции легких.

Отравления снотворными — производными бензодиазепинов

Нитразепам, флунитразепам и триазолам относятся к группе бензодиазепинов, и картина отравления ими аналогична таковой при отравлении другими бензодиазепинами (см. раздел В, главу 2).

S. Chapalla (1973) описал 302 случая отравления могадоном. Он отмечает, что интоксикация возникает после приема его в дозах 5—500 мг, т. е. может быть даже от обычной снотворной дозы — 5 мг.

У отравленных отмечают атаксию, сонливость, гипотонию, возбуждение, которое затем переходит в кому. Отмечают снижение артериального давления, вначале урежение, а затем учащение сердечных сокращений, нарушения дыхания. У больного может быть тошнота, рвота, полидипсия, анорексия, гипотермия. В плазме крови обнаруживают снижение концентрации ионов калия. Могадон прочно связан с белками плазмы крови, поэтому форсированный диурез и гемодиализ — неэффективны.

Список литературы к разделу Б

1. Авруцкий Г. Я., Гурович И. Я., Громова В. В. Фармакотерапия психических заболеваний. — М.: «Медицина». 1974. 470 с.
2. Афанасьев В. В. Острые отравления лекарственными средствами. Патогенез, клиника, диагностика, лечение с позиций медиаторного действия ядов. — Авт. докт. дисс., СПб, 1994, 40 с.
3. Баринев Е. Х., Серебренников И. М. Динамика отравлений детей лекарственными препаратами. — Вопросы судебной медицины. М. 1994. С. 112—114.
4. Бендер К. И., Луцевич А. Н. Фармакокинетика антигистаминных препаратов. — Обзорная информация. Медицина и здравоохранение. Серия фармакология и фармация. М. 1988. Вып. 1. С. 77—89.
5. Берман Р. Е., Воган В. К. Педиатрия. 1989. т. 8. М.: «Медицина». 525 с.
6. Великова В. Д. Сравнительная оценка аминостигмина как средства лечения острых отравлений препаратами холинолитического действия. — Автореф. канд. дисс. СПб. 1995. 17 с.
7. Величко В. И., Кирилюк И. Г. Диагностика и неотложная помощь при острых отравлениях на догоспитальном этапе. — Л. 1984. 71 с.
8. Голиков С. Н., Долго-Сабуров В. Б., Елаев Н. Р., Кулешов О. И. Холинергическая регуляция биохимических систем клетки. — М.: «Медицина». 1985. 224 с.
9. Гусель В. А., Маркова И. В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. Л.: «Медицина». 1989. 313 с.
10. Денисенко П. П. Роль холинореактивных систем в регуляторных процессах. М.: «Медицина». 1980.
11. Зиславский Е. С., Марченко И. З. Случай отравления теофедринем. — Клин. мед. 1971. №12. С. 127—128.
12. Крыжановский Г. Н. Общая патофизиология нервной системы. — Патол., физиол. и эксперимент. терапия. 1989. №2. С. 71—83.
13. Лапин И. П. Антидепрессанты. — В кн. Итоги науки. Проблемы фармакологии. М. 1971. С. 7—41.
14. Локтионов С. И. Противоядия. — В кн. Неотложная помощь при острых отравлениях (справочник по токсикологии). Ред. Голиков С. Н. — М.: «Медицина». 1977. С. 75—82.
15. Лосев С. И. Катамнестическое наблюдение за детьми, перенесшими в раннем возрасте острые отравления психолептическими средствами. Автореф. дисс. канд., М., 1987, 24 с.
16. Лужников Е. А. Клиническая токсикология. — М.: «Медицина». 1988. 213 с.
17. Лужников Е. А. Клиническая токсикология. — М.: «Медицина». 1994. 256 с.
18. Лужников Е. А., Костомарова Л. Г. Острые отравления. — М.: «Медицина». 1989. 439 с.
19. Лужников Е. А., Муромов А. Л. Клиника и лечение острых отравлений барбитуратами (методические рекомендации). — М. 1975.
20. Лукин В. А. Фармакотерапия ментальных нарушений, вызванных острыми отравлениями нейротропными средствами. — Автореф. канд. дисс. СПб. 1995. 18 с.
21. Маркова И. В., Калиничева В. И. Педиатрическая фармакология. — Л.: «Медицина». 1987. 495 с.
22. Маркова И. В., Шабалов И. П. Клиническая фармакология новорожденных. — СПб.: Сотис. 1993. 373 с.
23. Машковский М. Д. Лекарственные средства. — М.: «Медицина». 1993. Изд. 12.
24. Михов Х. Отравления у детей. — М.: «Медицина». 1985. 222 с.
25. Ноздрачев А. Д., Пушкарев Ю. П. Характеристика медиаторных превращений. — Л.: Наука. 1980.
26. Осипова С. В. Отравления амидопирином (пирамидоном) и его группой. — В кн. Отравления в детском возрасте. Ред. Маркова И. В., Абезгауз А. М. Л.: «Медицина». 1977. С. 126—130.
27. Осипова С. В. Отравления салицилатами. — Там же. С. 121—126.
28. Осипова С. В. Отравления транквилизаторами. — Там же. С. 90—93.
29. Пашнина М. М. Гормональная регуляция систем гипофиз — гонады и гипофиз — кора надпочечников у мужчин с острыми отравлениями лекарственными препаратами синаптотропного действия. — Дисс. канд., 1992, СПб, ГИДУВ, 165 с.
30. Побочное действие лекарственных средств. Обзорная медицинская информация. Серия — терапия, выпуск 20. — М.: Союзмединформ. 1990. С. 21—42.
31. Порсуков Э. А. Острые отравления димедолом (клинико-экспериментальное исследование). Автореф. дисс. канд., СПб, 1997, 21 с.

32. Прозоровский В. Б., Ливанов Г. А., Великова В. Д., Афанасьев В. В., Павлова Л. В. Аминостигмин как ингибитор холинэстеразы и как средство для лечения отравлений холиноблокаторами. — Эксп. и клинич. фармакология. 1994. т. 57. №5. С. 13—15.
33. Прозоровский В. Б., Павлова Л. В., Суслова И. М., Щемелева Н. И. Фармакологическая характеристика нового антихолинэстеразного лекарственного средства аминостигмина. — Эксп. и клинич. фармаколог. 1992. т. 55. №1. С. 13—16.
34. Радилов Ю. О. Отравление беллоидом и беллоспоном у детей. — Автореф. канд. дисс. М. 1973. 16 с.
35. Рязанцев С. В. Медикаментозное лечение аллергического ринита. Вопросы фармакотерапии в клинической практике. М-лы симп., СПб, 1997. С. 65—70.
36. Сергеев П. В., Шимановский Н. А. Рецепторы. — М.: «Медицина». 1987. 400 с.
37. Скок В. И., Селянко А. А., Деркач В. А. Нейрональные холинорецепторы. — М.: Наука. 1987. 344 с.
38. Спивак Л. И., Райский В. А., Виленский Б. С. Осложнения психофармакологической терапии. — Л.: «Медицина». 1988. 126 с.
39. Ускова Н. В. Отравления противогистаминными средствами. — В. кн. Отравления в детском возрасте. Ред. Маркова И. В., Абезгауз А. М. 1977. С. 130—133.
40. Ускова Н. В. Отравления ксантинами. — Там же. С. 133—136.
41. Хашен А., Шейх А. Очерки современной патологической биохимии. — М.: «Медицина». 1979. 342 с.
42. Хэйбрехтс И. Фармакология алпразолама: обзор. — Соц. и клин. психиатрия. 1994. т. 4. №1. С. 128—137.
43. Шадрин В. И. Отравления нейропсихотропными препаратами у детей. Методич. рекомендации. М. 3. РСФСР. — М. ЦОЛИУВ. 1994. 18 с.
44. Шамбах Г., Кнаппе Г., Карола В. Гормонотерапия. — М.: «Медицина», 1988. 414 с.
45. Abbot R. J., Loizon L. A. Neuroleptic malignant syndrome. — Brit J Psychaitr 1986; 148: P. 47—50.
46. Anger B., Reichert S., Hempel H. Clozasin induced agranulocytosis. — Blut 1987. V. 55. № 1. P. 63—64.
47. Armand I., Depland D., Badinand A. Le toxicite de la theophylline chez l'enfant. — Lyon med. 1973 a. t. 229. P. 485—488.
48. Armand I., Depland D., Badinand A. Le toxicite de la theophylline chez l'enfant. — Bull. med. leg. et toxicol. med. 1973 b. V. 16. P. 438.
49. Aunsholt N. A. Prolonged Q-T interval and hypokalemia caused by haloperidol. — Acta Psychiatr Scand 1989. V. 79. P. 411—412.
50. Beaumont G., Kasper S., O'Hanlon J., Mendleiricz J. Antidepressant side effects and adverse reaction. — Depression 1994. V. 2. № 3. P. 138—144.
51. Berckoff M. Merck Manual. — 17 edit, 1994. P. 2016—2020.
52. Bernstein G., Jehle D., Bernaski E. Failure of gastric Emptying and Charcoal Administration in Fatal Sustained — Release Theophylline Overdose: Pharmacobezoar Formation. Ann. Emerg. Med., 1992. V. 21. P. 1388—1390.
53. Biberstein M. P., Zeiger M. G., Ward D. M. Use of Beta-Blockade and Hemoperfusion for Acute Theophylline Poisonings. — West J. Med., 1984. V. 141. P. 485—490.
54. Bickel M. Poisoning by tricyclic antidepressant drug. — J. Clin. Pharmacol. Biopharmacol. 1975. V. 11. P. 145—176.
55. Boldy D., Heath A., Ruddock S., Vale J. Activated charcoal for carbamazepine poisoning. — Lancet. 1987. V. 1. P. 1027.
56. Brass H., Plache M., Mann H. Indicationen zur Dialyse bei akutem Nierenversagen und bei Vergiftungen. — Diagnostik. 1974 Bd. 7. S. 265—268.
57. Buck M., Blumer J. Phenothiazine-associated apnea in two sublings. — D. I. C. P. 1991 V. 25. № 3. P. 244—247.
58. Buckley N. A., Whyte I. M., Dawson A. H. Cardiotoxicity more common in thioridazine overdose than with other neuroleptics. — Clin Toxicol 1995. V. 33. P. 199—204.
59. Cassem N. Cardiovascular effects at antidepressants. — Amer. J. Psychiatr. 1983. V. 140. P. 22—28.
60. Chapallaz S. Intoxications aiguës par le nitrazepam (Mogadon). Bull. med. leg. et toxicol. méd 1973. V. 16. №5. P. 351—358.
61. Chen-Chang Yang, Jia-Fen Wu, Hsin-Chen Ong, et al. Taiwan National Poison Center Epidemiologic Data 1985—1993. Clin Toxicol, 1996. 34(6). P. 651—663.
62. Clark R., Sage T., Tunget C., Monoguerra A. Delayed onset lorazepam poisoning successfully reversed by flumazenil in child: case report and review of the literature. — Pediatric Emergency Care 1995. V. 11. № 1. P. 32—34. (Цитир. по РЖ. 04. Биология. 04Т3. Клинич. фармакол. 1995. №12 4Т3. Реф. 93.
63. Cutler R., Forland St., Hammond P., Evans J. Extracorporeal removal of drugs and poisons by hemodialysis and hemoperfusion. — Ann. Rev. Pharmacol. a Toxicol. 1987. V. 27. P. 169—191.
64. Davis J., Bartlett E., Termini B. Overdosage of psychotropic drugs: a review. — Dis. Nerv. Syst. 1968. V. 29. P. 246—256.
65. DeVane C. L. Cyclic antidepressants. In: Evans W. E., Schebttag J. J., Jusco W. J (eds): Applied Pharmacokinetics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring, 2nd ed. — Applied Therapeutic, Inc., Spokane, WA, 1986. P. 852—907.

66. Dimaio V., Garriott J. Lethal caffeine poisoning in child. — *Forensic Sci.* 1974. V. 3. P. 275.
67. Doehnert M. T, Lovejoy F. H. Value of the QRS duration vs the serum drug level in predicting seizures and ventricular arrhythmias after an overdose of TCA. — *NEJM* 1985. V. 313. P. 474—479.
68. Done A. Salicylate intoxication. Significance of measurements of salicylate in blood in cases of acute ingestion. — *Pediatrics* 1960. V. 26. P. 800—807.
69. Dziukas L., Vohra J. Tricyclic antidepressant poisoning. — *Med. J. Aust.* 1991. V. 154. P. 344—350.
70. Ellenhorn M., Barceloux D. Medical toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning. — Elsevier Science Publ. Comp., Inc. 1988. P. 287—290.
71. Fishchereder M., Yaffe J. Thrombocytopenia following acute acetaminophen overdose. — *Amer. J. Hematol* 1994. v. 45. № 3. P. 258—259.
72. Frommer D., Kulig K., Marx J. Tricyclic antidepressant overdose. — *J. A. M. A.* 1987. V. 257. P. 521—526.
73. Geller E., Crome P., Schaller MD. et al.: Risks and Benefits of Therapy with Flumazenil (ANEXATE) in mixed drug intoxications. — *Eur Neurol*, 1991. V. 31. P. 241—250.
74. Goldberg M., Spector R., Park G. The effect of sorbitol and activated charcoal on serum theophylline concentrations after slow release theophylline. — *Clin. Pharmacol. Ther.* 1987. V. 41. № 1. P. 108—111.
75. Goldfrank L. Goldfrank's toxicological emergencies. — New York. Pergamon Press 1994. P. 123—156.
76. Goodman L., Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. 9th edition. Edit-in-Chief Hardman J., Limbird L. — 1996. The McGraw Hill Companies. Inc. 1793 p.
77. Goth A. Medical pharmacology. — 6th ed. Saint Louis 1972.
78. Hamilton R. Toxicity, adverse effects and drug interactions of specific serotonin reuptake inhibitors. — *Clinical Toxicology Rotation. Issues of the Rocky Mountain Poison Center.* 1995. 5 p.
79. Hoffmann W., Klöcking H.-P., Vohnhof L., Stöber H. Auswertung von 600 Vergiftungsfällen bei stationär behandelten Kinder. — *Kinderärztl. Prax.* 1979. Bd. 47. H. 8. S. 393—397.
80. Howland M. A. Antidotes in Depth. Flumazenil. In Goldfrank Toxicological Emergencies. — Copyright 1994 by Appleton and Lange, P. 805—810.
81. Hulten B.-A., Adams R., Askenasi V. et al. Predicting Severity of Tricyclic Antidepressant Overdose. — *Clin. Toxicol*, 1992. V. 30 (2). P. 161—171.
82. Jacobsen D., Frederichsen P. S., Knutsen K. M. A Prospective Study of 1212 cases of acute poisonings: General Epidemiology. — *Vet and Hum Toxicol.*, 1984. V. 3. P. 93—106.
83. Kaekkainen S., Neuvonen P. Pharmacokinetics of amitriptylin influenced by oral charcoal and urine pH. — *Int. J. Clin. Pharmacol. Toxicol* 1986. V. 24. P. 326—332.
84. Kenakin T. P., Bond R. A., Bonner T. Definition of Pharmacological Receptors. *Pharmacological Reviews*, 1992. V. 44 (3). P. 351—362.
85. Krenzelok E. Toxicokinetic concepts. A simplified approach for patients assessment and management. — *Clinical Toxicol. Forum Current practical information on the management of poisoning and overdose emergencies.* Paddock Lab. Inc. 1995. V. 5. № 1.
86. Kresse-Hermsdorf M., Müller-Oerlinghausen B. Tricyclic neuroleptic and antidepressant overdose: epidemiological, electrocardiographic and clinical features a survey of 92 cases. — *Pharmacopsychiatry* 1990. V. 23. № 1. Suppl. p. 1—22. (РЖ. 04 Биология. Клинич. фармакология 1990. 7. 80. 231).
87. Marchi A. The risk associated with poisonings in children. — *Vet. and Hum. Toxicol.* 1994. V. 36. № 2. P. 112—116.
88. Marchi A., Dusi A., Franco D., Renier S., Messi G., Casini P. Avvelinamenti nel bambino a Trieste (1975—85) e loro variazioni. — *Minerva Pediatr.* 1987. V. 39. № 15. P. 633—639.
89. Meyer M., Douberschmidt R., Gaida H. Über Veränderungen der Sauerstoffaffinität des Hämoglobins bei Schlafmittelintoxikationen. — *Dtsch. Gesundheitswesen.* 1974. Bd. 29. S. 631—635.
90. Meyers R., Stockard J. Neurologic and electroencephalographic correlates in glutetimid intoxication. — *Clin. Pharm. and Ther.* 1975. V. 17. P. 212—220.
91. Mortensen P. B., Juel K. Mortality and causes of death in first admitted schizophrenic patients. — *Br J Psychiatry* 1993. V. 163. P. 183—189.
92. Morton S., Lader M. The clinical effects of flumazenil on symptoms persisting after benzodiazepine withdrawal. — *J. Psychopharmacol.* 1992. V. 6. № 1. P. 130—131. (РЖ. Биология 04Т3. Клинич. фармакология. 1993. №10. Реф. 151).
93. Nelson T. E., Fiewellen E. H. The malignant hyperthermia syndrome. — *N Engl J Med*, 1983; 309: 406—418.
94. Olson K., Pentel P., Kelley Y. Physical assessment and differential diagnosis of the poisoned patient. — *Med. Toxicol.* 1991. V. 2. P. 52—57.
95. Osborn H. H., Pausada L. Emergency Medicine for the House Officer. — Williams & Wilkins. Baltimore. Copyright, 1986, 359 p.
96. Pascarelli F. Methaqualone abuse, the quiet epidemic. — *J. Amer. Med. Assoc.* 1973. V. 224. P. 1512—1514.
97. Poirrier T. Acute renal failure and ibuprofen overdose: a pediatric case report. — *Vet. and Hum. Toxicol.* 1993. V. 35. № 4. P. 340.

98. Rommelspracher H. Zur Pharmakologie des zentralen anticholinergen Syndroms. — INA-Schriftenr. Intensivmed. Notfallmed. Anästhesiol. 1985. Bd. 55. S. 22—25.
99. Rumack B., Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. — Pediatrics. 1975. V. 55. P. 871—876.
100. Savides M., Ochmet H. Acetaminophen and its toxicity. — J. of Applied Toxicology 1983. V. 3. № 2. P. 96—111.
101. Savina A. Acute heart failure and its treatment in poisoning by cardiotoxic medicines. — Current Toxicology. 1993. v. 1. № 3. P. 115—121.
102. Schiossi M., Piosati U., Renna S., Zuttere M., De Santis L. L'avvelenamento da teofillina in età pediatrica: terapia depurativa con associazione di carbone vegetale attivato e catertico salino. — Minerva Pediatrica. 1989. V. 41. P. 535—537.
103. Schydlo R., Diderichs M. Carbromal-Intoxikationen bei Kinder. — Klin. Pädiatr. 1973. B. 185. H. 6. S. 477—479.
104. Shannon M. W., Lovejoy F. H. Acute Complications and Predictors of Major Toxicity after Theophylline Toxicity. — Am. J. Med., 1992. V. 34. P. 325.
105. Simons F., Friesen F., Simons K. Theophylline toxicity in term infants. — Am. J. Dis. Children. 1980. V. 134. № 1. P. 39—41.
106. Smilkstein M. J. A Rational Approach to the Patient with Unknown Ingestion. — 1992 Scientific Assembly Boston. Amer. College of Emerg. Physicians (lecture). P. 25—28.
107. Sparberg M. Diagnostically Confusing Complications of Diphenylhydantoin Therapy. A review. — Am. Intern. Med., 1963. V. 59. P. 914—930.
108. Spivey W., Roberts J., Derlet R. A clinical trial of escalating doses of flumazenil for reversal of suspected benzodiazepine overdose in the emergency department. — Ann. Emergency Med. 1993. V. 22. № 2. P. 1813—1821 (РЖ. Биология 04Т3. Клинич. фармакология. 1994. №11. Реф. 163).
109. Springer W., Lietz R., Greiner Ch., Rieske K., Wild L., Brock D. et al. Erfolgreich Behandlung von Diphenhydramin (AH₃) Intoxicationen im Kindesalter durch Hämo-perfusion. — Kinderärztl. Praxis. 1987. Bd. 55. H. 9. S. 443—446.
110. Steingreber M., Reinhard L. Zum anticholinergen Syndrom. — Z. Ärztl. Fortbild. 1989. H. 20. S. 1043—1044.
111. Uges D. R. Терапевтические, токсические и летальные концентрации лекарственных и других химических веществ. Международная Ассоциация судебных токсикологов. Т. 26. № 1. 1996. С. 9.
112. Wilt J., Minnema A. M. Torsada de pointes associated with the use of intravenous haloperidol. — Ann Internal Med. 1993. V. 119. P. 391—394.

Таблица дозировок некоторых лекарственных препаратов, применяемых для лечения отравлений у детей

Препарат	Лекарственная форма	Путь введения	Доза	Количество приемов в сутки	Примечание
Адреналин	0,1% р-р в ампулах по 1 мл; 0,1% р-р во флаконах по 10 мл	в/в одномоментно; в/в капельно; нанесение на кожу и слизистые	5—20 мкг/(кг·мин) 0,05 мкг/(кг·мин)		титруется по эффекту
Аллопуринол	таблетки по 0,1 г	внутри	50 мг/кг — до 6 лет, 100 мг/кг — 6—10 лет, 33—65 мг/кг > 10 лет	4	
Алмагель	флаконы по 170 мл	внутри	1 мл/кг	каждые 1—2 часа	профилактика стрессорных язв
Амикацин	флаконы по 0,1; 0,25 и 0,5 г	в/в, в/м	2,5 мг/кг	1—2 раза — новорожденным, 2—3 раза — > 1 месяца	
Аминокапроновая к-та	флаконы по 100 мл 5% р-ра	внутри в/в	100 мг/(кг·сут) 100 мг/кг/(3 г/м ²) 1,0 г/м ²	в 3—4 приема в течение 1 часа, затем одномоментно	максимальная доза 18,0 г
Амиодарон	таблетки по 0,2 г	внутри (взрослым)	800—1600 мг/сут, 600—800 мг/сут	1—3 недели 4 недели	нагрузочная доза, поддерживающая доза
Ампициллина натриевая соль	флаконы по 0,25 и 0,5 г	в/м, в/в	50—100 мг/(кг·сут) — до 7 дней; 100—200 мг/(кг·сут) — > 7 дней; 50—400 мг/(кг·сут) — в другие возраста	в 2 приема; в 3 приема; в 4—5 введений	
Анаприлин	0,25% р-р в ампулах по 1 мл; таблетки по 0,01 и по 0,04 г	в/в одномоментно; в/в капельно; в/в в течение 15 мин; внутри	0,01 мг/кг; по 5 мг титруют до получения эффекта; 0,15—0,25 мг/кг; 1-2 мг/кг	4	устранение аритмий; устранение цианотично-одышечного приступа
Ацетилцистеин	10% р-р в ампулах по 2 мл и 5% р-р в ампулах по 10 мл	внутри (через зонд); внутри; в/в	140 мг/кг (разведя в р-ре NaHCO ₃); 70 мг/кг; 150 мг в 200 мл изотонич. р-ра NaCl или 5% р-ра глюкозы; 150 мг/кг в 400 мл изотонич. р-ра NaCl или 5% р-ра глюкозы	6 (поддержив. доза); в течение 4 ч (насыщ. доза); в течение 4 ч (поддерж. доза)	отравление парацетамолом
Бактрим	таблетки	внутри	20 мг/(кг·сут)	в 3—4 приема	
Верапамил	0,25% р-р в ампулах по 2 мл	в/в в течение 2—3 мин	0,1—0,3 мг/кг		не > 5 мг
Верошпирон	таблетки по 0,025 г	внутри	3,3 мг/(кг·сут)	в 2—4 приема	взрослым 15—200 мг/сут
Галоперидол	таблетки по 0,0015 г; 0,2% р-р во флаконах по 10 мл; 0,5% р-р в ампулах по 1 мл	внутри; внутри; в/м	0,5—1,0 мг (детям 3—12 лет); 0,05—0,15 мг/(кг·сут); 2—5 мг (детям > 12 лет)	2—3	седативный эффект лечение психозов лечение тревожного возбуждения

Продолжение таблицы 120

Препарат	Лекарственная форма	Путь введения	Доза	Количество приемов в сутки	Примечание
Гексамидин	таблетки по 0,125 и 0,25 г	внутрь	125 мг/(кг·сут) — до 8 лет; 250 мг/(кг·сут) — после 8 лет; 10—25 мг/(кг·сут)	1 раз; в 2 приема	насыщающая доза; поддерживающая доза
Гентамицина сульфат	4% р-р в ампулах по 1 и 2 мл	в/в в/м	2,5 мг/кг	2 раза — до 7 дней; 3 раза — после 7 дней	
Гепарин	флаконы по 5 мл, содержащих 5, 10, 20 тыс. ЕД/мл (120 ЕД = 1 мг)	в/в	50 ЕД/кг; 10-25 ЕД/(кг·час)		первая доза; поддерживающая доза
Гидрокортизона гемисукцинат	0,025 и 0,1 г в ампулах — перед употреблением растворяют в 5 или 10 мл стерил., дистил. воды, нагретой до 35—37°C	в/в	4—8 мг/кг (максимально 250 мг); 8 мг/(кг сут)	одномоментно; на 6 равных введений в сутки	нагрузочная доза; поддерживающая доза
Гипотиазид (дихлотиазид)	таблетки по 0,025 и 0,1 г	внутрь	20—30 мг/(кг·сут) — до 6 мес; 20 мг/(кг·сут) — после 6 мес.	в 2 приема; в 2 приема	
Глюкагон 1 мг/мл	флаконы (лиофилизированный порошок) Не растворять препарат в собственном растворителе (содержит фенол 0,2%)!	под кожу, в мышцу, в вену (болюсом и в поддерживающих дозах)	болюс 50 мкг/кг в течение 1' поддерживающая доза — от 1 до 5 мг/кг (или 0,07 мг/(кг·час)) — при отравлениях β-адреноблокаторами; дозы новорожденным — 0,3 мг/кг каждые 20'; детям — от 0,03 до 0,1 мг/кг каждые 20' под кожу или в вену	по ЧСС и АД	не назначать в концентрациях 1 мг/мл: вызывает гипергликемию (контроль глюкозы в крови); снижает тонус нижнего пищеводного сфинктера; 1 мг глюкагона = 50 мл 50% р-ра глюкозы
Дексаметазона фосфат в виде натриевой соли	ампулы, содержащие 4 мг в 1 мл	в/в, в/м	0,5—1,5 мг/кг; 0,2—0,5 мг/(кг·сут) 0,25—0,5 мг/кг	в 4 введения; 4 раза	нагрузочная доза; поддерживающая доза (для снижения внутричерепного давления); при отеке дыхательных путей
Дефероксамин (десферал)	0,5 г сухого в-ва в ампулах — перед употреблением растворяют в 5 мл стерил. воды для инъекций	в/в; в/м	15 мг/(кг·час); 1,0 г затем по 500 мг каждые 4 часа		

Препарат	Лекарственная форма	Путь введения	Доза	Количество приемов в сутки	Примечание
Диакارب	таблетки по 0,25 г	внутрь	5 мг/кг; 25 мг/(кг·сут), ежедневно увеличивают дозу на 25 мг до 100 мг/(кг·сут); 8—30 мг/(кг·сут)	в 2—4 приема	увеличение диуреза, подщелачивание мочи; для снижения внутричерепного давления; для подавления судорог противопоказан при отравлении таллием!
Дигоксин	таблетки по 0,1 и 0,25 мг 0,025% р-р в ампул. по 1 мл	внутрь в/в	30—40 мкг/(кг·сут) (начинают с 1/2 дозы, затем через 4 ч 2 раза по 1/4 дозы); 8—10 мкг/(кг·сут)		насыщающая доза; поддерживающая доза; У детей до 10 лет разовая доза для инъекций = 75% пероральной дозы; у детей старше 10 лет она = пероральной дозе.
Дизопирамид	капсулы по 0,1 г	внутрь	10—30 мг/(кг·сут) — до 1 года; 10—20 мг/(кг·сут) — 1—4 года; 10—15 мг/(кг·сут) — 4—12 лет; 6—15 мг/(кг·сут) — 12—18 лет; 400—800 мг/сут — взрослым	в 4 приема -" -" -" -"	
Димедрол	1% р-р в ампулах по 1 мл; таблетки по 0,02, 0,03 и 0,05 г	в/в; внутрь	5 мг/(кг·сут) макс. доза 50 мг — одномоментно 1—2 мг/кг макс. доза 300 мг/сут; 2—5 мг — до 1 года; 5—15 мг — 1—4 года; 15—25 мг — 4 года	в 4 введения; 2	седативный и антигистаминный эффекты; устранение дистонических реакций; аллергические реакции
Дипразин (пипольфен)	2,5% р-р в ампулах по 1 мл; таблетки (детские) 0,005—0,01 г; таблетки (взрослые) 0,025 г	в/в, в/м (в/м в 1 мл 0,25% р-ра новокаина); внутрь	0,1 мг/кг — макс. доза 12,5 мг; 0,25—0,5 мг/кг; 0,5—1 мг/кг — макс. доза 50 мг	4	противогистаминный эффект; противорвотный эффект; седативный эффект
Дитилин	2% р-р в ампулах по 5 или 10 мл	в/в; в/м	1—1,5 мг/кг; 4 мг/кг		для интубации трахеи
Дифенин	таблетки по 0,117 г	в/в внутрь	15—20 мг/кг; 2—4 мг/кг — макс. доза 500 мг, не > 1 мг/(кг·мин); 4—7 мг/(кг·сут)	в 2 приема	противосудорожное; противоаритмическое; поддерживающая доза

Препарат	Лекарственная форма	Путь введения	Доза	Количество приемов в сутки	Примечание
Добутамин (добутрекс)	0,25 г во флаконах; 5% р-р в ампулах по 5 мл; разводят в 5% р-ре глюкозы (порошок — предварительно в 10—20 мл спец. растворителя)	в/в капельно	нач. доза 2,5 мкг/(кг·мин); далее титруют по эффекту; макс. доза 40 мкг/(кг·мин)		контроль ЧСС и АД
Допамин (допмин, дофамин)	0,5% или 4% р-ры в ампулах по 5 мл; растворяют в 5% р-ре глюкозы или в изотоническом р-ре натрия хлорида до концентрации 200 или 500 мкг в 1 мл	в/в капельно	нач. доза 2 мкг/(кг·мин); титруют по эффекту; макс. доза 50 мкг/(кг·мин)		контроль ЧСС и АД
Изадрин (новодрин)	0,5% р-р в ампулах по 1 мл	в/в капельно	0,05 мкг/(кг·мин); каждые 4 мин дозу повышают на 0,05 мкг/(кг·мин) до достижения терапевтических или побочных эффектов		могут быть тахикардия, экстрасистолия, тошнота, тремор, сухость слизистых
Индометацин	таблетки и капсулы по 0,025 г	внутри	1—3 мг/(кг·сут) — после 12 лет; макс. доза 100 мг/сут		
Инсулин	раствор, содержащий 40 МЕ в 1 мл	в/в	0,1 ЕД/кг одномоментно, затем 0,1 ЕД/(кг·час); 0,15 ЕД/(кг·час) с 0,5 г/кг глюкозы		диабетический кетоацидоз; гипергликемия
Калия хлорид	р-р во флаконах (1% — 100,0 мл 10% — 10,0 мл)	в/в внутри	при отравлении ФОС до 4-8 г/сутки при отравлении таллием до 2—3 г/сутки	суточную дозу разделить на 6—10 приемов	снижение pH крови на 0,1 сопровождается увеличением концентрации калия на 0,6 мэкв/л 10,0 мл 10% р-ра KCl содержит 13,4 мэкв К
Кальция глюконат	10% р-р в ампулах по 10 мл	в/в медленно (10 мин)	80 мг/кг		остановка сердца; гиперкалиемия
Кальция хлорид	10% р-р в ампулах по 10 мл	в/в медленно (10 мин)	20 мг/кг		остановка сердца; гиперкалиемия 10,0 мл 10% р-ра CaCl ₂ содержат 9 мэкв Са
Каптоприл (капотен)	таблетки по 25, 50 и 100 мг	внутри	0,5—0,6 мг/(кг·сут) — грудные дети; 25—50 мг — взрослым; макс. доза 450 мг	в 2—4 приема; 2—3 раза	
Кетамин (кеталар, калипсол)	5% р-р в ампулах по 2 и 10 мл	в/в; в/м	1—2 мг/кг; 6—12 мг/кг; 1/6 этих доз		для интубации трахеи; для седации контроль АД и ЧД

Продолжение таблицы 120

Препарат	Лекарственная форма	Путь введения	Доза	Количество приемов в сутки	Примечание
Клоназепам (антелепсин)	таблетки по 0,001 г	внутрь	1-я доза 0,01—0,03 мг/(кг·сут), повышать не более чем на 0,5 мг каждые 3 дня; макс. доза 60 мг/(кг·сут)	в 3 приема	
Конвулекс (ацедипрол, депакин)	таблетки по 0,3 г; 5% сироп во флаконе (120 мл)	внутрь	нач. доза 10—15 мг/(кг·сут); макс. доза 60 мг/(кг·сут)	в 2 приема; в 2—3 приема	
Лидокаин	2% р-р в ампулах по 2 и 10 мл	в/в; интратрахеально	1—1,5 мг/кг за 10—15 мин; 1—2 мг/(кг·час)		насыщающая доза; поддерживающая доза
Лоразепам	таблетки по 2,5 мг	внутрь	0,03—0,1 мг/кг		наиболее эффек- тивен при алко- гольном абсти- нентном синдроме
Маннитол	15% р-р в ампулах по 200, 400 и 500 мл	в/в	0,2 г/кг; 0,25 г/кг		мочегонное; при отеке мозга; Контроль ЦВО!
Мезатон	1% р-р в ампулах по 1 мл (растворяют в 250—500 мл 5% р-ра глюкозы)	в/в капельно	нач. доза 1 мкг/кг (одномоментно); затем 0,01 мкг/мин; 5 мкг/кг (одномоментно)		при падении АД титруют по эффекту; при наджелудоч- ковой тахикардии, титруют по эффекту
Метилдофа (альдомет)	таблетки по 0,25 г	внутрь	10 мг/кг	2—4 раза	
Метилпреднизолон	ампулы по 8, 20 и 40 мг	в/в капельно	1—2 мг/кг; макс. доза 250 мг (одномоментно); 0,5—4 мг/кг; 0,4—1,6 мг/(кг·сут)	в 2—4 приема	астма; воспаление
Метоклопрамид	ампулы по 10 мг	в вену	болюс 10—20 мг — взрослым; поддерживающая доза 0,025-0,5 мг/(кг·мин); детям 0,1 мг/кг	до проявления пробуждающего действия при отравлении клофелином	экстрапирамидные явления (редко); увеличение концентрации пролактина в плазме крови
Мидазолам	0,5% р-р в ампулах по 3 мл	в/в; в/м	0,05—0,2 мг/кг (одномоментно)		контроль АД, ЧД
Морфин	1% р-р в ампулах по 1 мл	п/к, в/в, в/м	0,1-0,2 мг/кг (одномоментно)		контроль АД, ЧД
Налоксон	0,04% р-р в ампулах по 1 мл	в/в, в/м	0,01—0,4 мг/кг (одномоментно)	каждые 3—5 мин (до возникнове- ния эффекта)	контроль АД, ЧСС
Нитроглицерин (концентрат)	1% р-р в ампулах; перед употреблением разводят в 10 раз изотоническим р-м натрия хлорида	в/в капельно	0,1 мкг/(кг·мин)		титруют по эффекту

Препарат	Лекарственная форма	Путь введения	Доза	Количество приемов в сутки	Примечание
Нитропруссид натрия	ампулы, содержащие 25 и 50 мг; разводят в 5% р-ре глюкозы	в/в капельно	0,5—0,8 мкг/(кг·мин)		тируют по эффекту, контроль АД
Нифедипин (кордафен, коринфар)	таблетки по 0,01 г	внутрь, под язык	0,15-0,5 мг/кг; макс. доза 30 мг одномоментно или 180 мг/сут.	3—4	транспортировка больного в горизонтальном положении
Новокаинамид	10% р-р в ампулах по 5 мл	в/в	2 мг/кг в теч. 5 мин; 2 мкг/(кг·мин); 15—50 мг/(кг·сут); 20—30 мг/(кг·сут)	повторяют каждые 10—15 мин; в 4—6 введений	нагрузочная доза; Контроль ЭКГ! поддерживающая доза;
Норадреналина гидротартрат	0,2% р-р в ампулах по 1 мл; растворяют в 5% р-ре глюкозы или в изотонич. р-ре натрия хлорида	в/в капельно	0,1-0,2 мкг/кг; 0,05 мкг/(кг·мин)		тест-доза; титруют по эффекту
Орнид	5% р-р в ампулах по 1 мл	в/в, в/м	5—10 мг/кг; макс. доза 30 мг/кг	каждые 15—30 мин	контроль АД
Орципреналин (алупент)	аэрозольные ингаляторы, содержащие 400 доз по 0,75 мг; таблетки по 0,02 г	ингаляция; внутрь	1—3 толчка каждые 2—3 ч 1—2,6 мг/(кг·сут)	в 3—4 приема	контроль ЧСС
Панкуроний (ардуан)	4 мг в ампуле + 4 мл растворителя	в/в; в/м	0,1—0,15 мг/кг; 0,2 мг/кг		для интубации трахеи
Парацетамол	таблетки по 0,2 г	внутрь	5—15 мг/кг	4—6 раз	
Penicillamine (MSD) (купренил)	суспензия 50 мг/мл	внутрь	1—1,5 г/сут в течение 1—2 мес, за 2 ч до еды или спустя 3 ч после еды		потеря вкусовых ощущений; тошнота, рвота; диарея; боль во рту; прием В ₆
Преднизолон	таблетки по 0,001 и 0,005 г	внутрь	0,5—2 мг/(кг·сут); 4—5 мг/(м ² ·сут)	в 4 приема; в 2 приема	противовоспалительное; противоастматическое; физиологическая поддержка
Прозерин	0,05% р-р в ампулах по 1 мл	в/в	0,06—0,07 мг/кг; макс. доза 3 мг		
Протамина сульфат	1% р-р в ампулах по 2 и 5 мл	в/в	титруют по эффекту; макс. доза 50 мг		антагонист гепарина
Сальбутамол	баллоны по 10 мл, содержащие 200 разовых доз	ингаляция	2—90 мкг	каждые 4—6 ч	
Сибазон (диазепам, реланиум, седуксен)	0,5% р-р в ампулах по 2 мл;	в/в	0,2—0,5 мг/кг;		противосудорожное; контроль ЧД, АД

Препарат	Лекарственная форма	Путь введения	Доза	Количество приемов в сутки	Примечание
Тербуталин (бриканил)	0,05% р-р в ампулах по 1 мл	п/к	0,005—0,1 мг/кг; макс. доза 0,25 мг	каждые 15—20 мин	контроль ЧСС
Тиенам (имипенем + циластатин)	по 0,25 г во флаконе; растворяют в буферном р-ре NaHCO_3 (50 мл)	в/в медленно (20—30 мин)	15 мг/кг — детям до 40 кг; 50 мг/(кг·сут) — более 40 кг; макс. доза 4 г/сут; детям до 3 мес не назначать	4 раза	
Тиопентал	0,5 или 1,0 г во флаконах; растворяют в стерильной воде для инъекций (создают 2% р-р)	в/в	1—6 мг/кг		контроль за состоянием дыхания и гемодинамики
Тубокурарина хлорид	1% р-р в ампулах по 1,5 мл	в/в	0,2 мг/кг — новорожденным; 0,6 мг/кг — после 6 нед.		
Уголь активированный	порошок; таблетки по 0,6 и 1,0 г	внутрь через зонд	1—2 г/кг массы тела; в 70% р-ре сорбитола	зависит от типа отравления	
Фенобарбитал (люминал)	«Детские» таблетки по 0,005 г; «Взрослые» таблетки по 0,05 и 0,1 г	внутрь	4—6 мг/(кг·сут); 15—25 мг/кг; макс. доза 600 мг/сут; 2—3 мг/кг	в 2 приема; 3 раза	седация; противосудорожное поддерживающая доза
Фентанил	0,005% р-р в ампулах по 2 и 5 мл	в/в, в/м	1—2 мкг/кг		анальгезия контроль ЧД, АД
Фентоламина метансульфонат	ампулы	в/в	10 мкг/(кг·мин)		диагностика феохромоцитом
Физостигмин	0,1% р-р в ампулах по 1 мл	в/в	0,5 мг — до 5 лет; макс. доза 2 мг; 1—2 мг — после 5 лет; макс. доза 4 мг	каждые 5 мин; в течение 30 мин	контроль комплекса QRS
Фуросемид	таблетки по 0,04 г; 1% р-р в ампулах по 2 мл	внутрь; в/в, в/м	2 мг/кг; 1 мг/кг; макс. доза 6 мг/кг однократно	3—4 раза; 2 раза	назначать после регидратации
Хлоралгидрат	порошок	ректально (с обволакивающим в-ом)	25—75 мг/кг		контроль АД
Холестирамин	смола в полиэтиленовых мешочках по 500 г	внутрь	80 мг/кг; макс. доза 4,0 г/сут	3 раза	
Церукал (метоклопрамид)	таблетки по 0,01 г; 0,5% р-р в ампулах по 2 мл	внутрь; в/м	0,5—1 мг/(кг·сут)	в 2—3 приема	Увеличивает уровень пролактина экстрапирамидные расстройства
Циметидин	таблетки по 0,2 г; 10% р-р в ампулах по 2 мл	внутрь; в/в	5—10 мг/кг — после 7 лет; макс. доза 2400 мг/сут	4 раза	блокатор цитохрома Р-450

ТАБЛИЦА ДОЗИРОВОК НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Окончание таблицы 120

Препарат	Лекарственная форма	Путь введения	Доза	Количество приемов в сутки	Примечание
ЭДТУ	5% р-р в ампулах по 5 и 10 мл	в/в	1,0—1,5 г/(м ² ·сут); макс. доза 75 мг/(кг·сут)	в 6—12 приемов	
Эсмолол	ампулы	в/в	болюс 50—150 мкг/(кг·мин); насыщающая доза до 500 мкг/(кг·мин) в течение 1 мин	диагностическое ср-во при отравлении амфетаминами	T _{0,5} = 5 мин; трансформируется в метанол; дети менее чувствительны к действию препарата
Этосуксимид (пикнолепсин, суксилеп)	капсулы по 0,25 г; 5% р-р во флаконах по 50 мл	внутри	20—40 мкг/(кг·сут); макс. доза 1,5 г/сут	в 3—4 приема	

Список сокращений, использованных в монографии

Сокращения и символы, обозначающие показатели фармако- и токсикокинетики

Ae_{24}	квота элиминации в течение суток
CL_{100}	абсолютная смертельная концентрация в крови
C_{max}	максимальная концентрация в крови при однократном введении
C^{ss}	концентрация препарата при достижении в плазме уровня «плато»
ED	эффективная доза препарата
f	биодоступность препарата
LD_{100}	абсолютная смертельная доза
V_d	объем распределения
EC	эффективная терапевтическая концентрация препарата в крови
$T_{0.5}$	период полувыведения

Сокращения и символы, обозначающие биохимические показатели

АлДГ	алкогольдегидрогеназа
АлТ	аланинаминотрансфераза
АльдГ	альдегиддегидрогеназа
АсТ	аспартатаминотрансфераза
АцХЭ	ацетилхолинэстераза
КФК	кретинфосфокиназа
ЛДГ	лактатдегидрогеназа
МАО	моноаминоксидаза
НАДФ ⁺	окисленная форма никотинамиддинуклеотидфосфата
НАДФН	восстановленная форма никотинамиддинуклеотидфосфата
ОСФ	оксидаза смешанных функций

Сокращения и символы, обозначающие показатели системной гемодинамики и некоторых других функциональных исследований

АДдиаст	диастолическое артериальное давление
АДсист	систолическое артериальное давление
МОК	минутный объем крови
ОПС	общее периферическое сопротивление (сосудов)
ОЦК	объем циркулирующей крови
УО	ударный объем крови
ЦВД	центральное венозное давление
ЭКГ	электрокардиография
ЭЭГ	электроэнцефалография

Сокращения и символы, применяемые в фармакологии и токсикологии

АРС	адренореактивные системы
ГАМКРС	ГАМКреактивные системы
ГлутРС	глутаматреактивные системы
ГРС	гистаминореактивные системы
ДРС	дофаминореактивные системы
ОРС	опиатреактивные системы
ПРС	пуринореактивные (аденозино) системы
СРС	серотонинореактивные системы
ХРС	холинореактивные системы

Другие сокращения, принятые в монографии

ААС	алкогольный абстинентный синдром
АМФ	аденозинмонофосфат
АП	анионный промежуток
АС	аминостигмин
АУ	активированный уголь
АФО ₂	активная форма кислорода
ВНД	высшая нервная деятельность
ВЧГ	внутричерепная гипертензия
ГАС	гипофизарно-адреналовая система
ГКП	гемокарбоперфузия
Д	дальтон
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДН	дыхательная недостаточность
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ЗНС	злокачественный нейролептический синдром
ЗСН	застойная сердечная недостаточность
ИТ	инфузионная терапия
КОС	кислотно-основное состояние
Кэл	константа скорости элиминации
м. м.	молекулярная масса
МОД	минутный объем дыхания
МОС	монооксигеназная система
МС	метиленовый синий
НЖК	ненасыщенные жирные кислоты
ОДН	острая дыхательная недостаточность
ОНМ	отек-набухание мозга
ОП	осмолярный промежуток
ОПН	острая почечная недостаточность
ПДК	предельно допустимая концентрация
ПДКВ = РЕЕР	повышенное давление в конце выдоха
ППД = СРАР	постоянное положительное давление
Рвд.	давление вдоха
Рвыд.	давление выдоха
СДРВ	синдром дыхательных расстройств взрослых
СЖК	свободные жирные кислоты
СМВС	синдром малого сердечного выброса
ТГК	тетрагидроканнабиол
УФО	ультрафиолетовое облучение
ФУС	функциональная система
ЦНС	центральная нервная система
ЧМТ	черепно-мозговая травма
SIMV	синхронизированная вспомогательная ИВЛ
FiO ₂	концентрация кислорода во вдыхаемой газовой смеси

Предметный указатель

А

авенин: 12
 агонисты опиатов: 137
 агранулоцитоз: 261
 агрегация (адгезия) тромбоцитов: 256, 263
 агрессивность: 41
 «Адам»: 156
 адвил: 252
 АДГ: 234
 адеметионин: 187
 аденозинкиназа: 44
 адреналин: 16, 19, 37, 54, 212, 217, 285
 адренергический синдром: 150
 адреномицин: 113
 азалептин: 220
 азатадин: 245
 азафен: 195
 азидотимидин: 119
 азотная кислота: 53, 56
 азофенотиазин: 213
 аймалин: 12, 25, 119
 айс (ice): 155, 156
 акатизии: 140
 акинето-гипертонический синдром: 222
 аконит: 77
 АКГГ: 44
 активированный уголь: 84
 активированный уголь: 84, 144, 159, 168, 172, 184, 186, 204, 265, 275, 291
 активная секреция: 26
 активная форма кислорода: 101
 актплен: 85
 аланин-аминотрансфераза: 254
 алка-зельтер: 252
 алкалоз: 189
 алкоголи: 106, 109
 аллоксан: 88
 аллопуринол: 25, 54, 56, 103, 115, 117, 266, 285
 алмагель: 285
 алулент: 290
 альбумин: 81, 109
 альдегиддегидрогеназа: 41
 альдегиды: 84
 альдомет: 56, 289
 альпразалам: 206, 207, 209
 альпренолол: 37
 альфа-метилдофа: 37, 77
 альфа-метилтирозин: 36
 альфа-метилфентанил: 134
 альфа-метилфентанил (чайна уайт): 124, 134, 141
 альфа-нафтиламин: 88
 альфа-токоферол: 103
 альфаметилпаратирозин: 37
 альфентанил: 124
 аманитотоксин: 117
 амантадин: 37, 77, 224
 амидопирин: 12, 19, 21, 26, 27, 29, 56, 252, 259
 амизил: 35, 206, 236
 амикацин: 27, 55, 285
 амилнитрит: 53, 88, 185, 187
 амилорид: 16
 аминазин: 12, 13, 16, 18, 19, 21, 25, 29, 37, 49, 54, 55, 106, 117, 119, 160, 184, 191, 212, 213, 218, 219, 220
 аминогликозиды: 106, 112, 115
 аминокaproновая кислота: 285

аминостерил А: 118
 аминостигмин: 35, 50, 57, 80, 95, 153, 160, 161, 181, 202, 212, 217, 241, 242, 248, 249, 250, 251, 276
 аминифеназон: 252
 аминифиллин: 262
 амиодарон: 54, 56, 77, 113, 285
 амитал: 269
 амитриптилин: 12, 13, 19, 21, 22, 29, 37, 49, 56, 85, 86, 95, 106, 113, 190, 195, 217, 236
 амобарбитал: 269, 274
 амоксапин: 37, 201
 ампициллин: 16, 51
 ампициллина натриевая соль: 285
 АМРА — рецептор (альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазол пропионовая кислота): 44
 амринон: 98
 амтизол: 102
 амфетамины: 14, 37, 39, 49, 50, 51, 66, 70, 77, 106, 107, 138, 152, 155, 224, 233
 амфотерицин В: 25, 27, 113, 115, 119
 аналептики: 144, 276
 анальгин: 84, 228
 анаприлин: 16, 18, 19, 21, 22, 29, 37, 75, 103, 145, 153, 154, 160, 212, 226, 227, 265, 267, 276, 285
 анафранил: 195, 224
 анацин: 252
 анаша: 132, 133, 175
 ангиотензин: 210
 ангиотензинамид: 19
 андаксин: 206, 207
 андрогены: 117
 анекстат: 94
 анемии: 119
 анилин: 20, 55, 56, 88, 106
 анионный промежуток: 258
 антагонисты конкурентные и неконкурентные: 94
 антелепсин: 289
 антигипоксанты: 102
 антидепрессанты: 92
 антидепрессанты второго поколения: 195
 антидиуретический гормон: 139, 214
 антифризы: 15, 106
 апилепсин: 229
 апоморфин: 37, 224
 апоптоз: 44
 апрессин: 16
 апрофен: 236
 аргинин: 118
 ардуан: 279, 290
 ареколин: 35, 156
 арлеф: 261
 армин: 12, 88
 ароматическая декарбоксилаза: 38
 ароматическая Ламино-гидроксилаза: 37
 артан: 226, 227, 236
 артериальная гипотензия: 73
 аскорбинат натрия: 84
 аскорбиновая кислота: 64, 103, 108, 159, 173, 187, 217, 233, 249, 276
 аскофен: 252
 аспарагиновая кислота: 44
 аспаркам: 103
 аспартат-аминотрансфераза: 254
 аспирин: 55, 119, 252
 астемизол: 245

асфен: 252
 ателектаз: 244
 атенолол: 37
 ативан: 207
 атриовентрикулярная блокада: 69
 атропин: 12, 16, 18, 21, 27, 29, 35, 49, 50, 65, 69, 80, 83, 86, 96, 106, 145, 160, 181, 212, 217, 227, 236, 267, 275, 276
 Н₂S: 77
 АТФ: 99, 279
 АТФаза: 214
 ауторегуляция в серотонинергических системах: 39
 ацедипрол: 229, 289
 ацеклидин: 35, 242
 ацесоль: 217
 ацетазоламид: 54
 ацетаминофен: 125, 252
 ацетанилид: 88
 ацетил-альфаметилфентанил: 124
 ацетилсалициловая кислота: 16, 18, 19, 25, 27, 252
 ацетилхолинэстераза: 36
 ацетилхолинтрансфераза: 36
 ацетилцистеин (АЦ): 27, 85, 92, 285
 APUD-системы: 41
 α-токоферол: 103
 А-V блокада II степени типа Mobitz II: 69
 ацетобутол: 37
 ацетон: 187
 ацикловир: 25
 аэрон: 236

Б

базальные ганглии: 40
 базука: 147
 баклофен: 226
 бактрим: 119, 234, 285
 банг: 175
 барбамил: 12, 85, 106
 барбитал: 12, 29, 106, 269, 273
 барбитал натрий: 269
 барбитураты: 18, 26, 49, 66, 68, 71, 75, 77, 78, 83, 92, 96, 107, 108, 109, 153, 190, 243, 272
 барий: 233
 белена черная: 236
 белладонна: 70, 124, 167, 236
 беллалгин: 236
 белласпон: 240
 белластезин: 236
 беллатаминал: 236, 240
 беллоид: 240
 бемеград: 144
 бенадрил: 245
 бензедрин: 155
 бензиловый спирт: 191
 бензилфентанил: 124
 бензин: 12, 20, 67, 82, 84, 113, 132, 133, 185
 бензогексоний: 18, 27
 1,4-бензодиазепин: 209
 бензодиазепины: 75, 77, 80, 138, 168, 174, 206, 264, 265
 бензоилэксгонин: 148
 бензойная кислота: 186
 бензокаин: 88
 бензол: 65, 119, 185
 бензонал: 228
 бензпиридин: 55

бензтропин: 35
 бензфетамин: 155, 156
 бенседин: 125
 бериллий: 55, 115, 119
 бесалол: 236
 бета-адреномиметики: 113
 бета-адреноблокаторы: 96, 141, 226, 266
 бета-блокаторы: 204
 бета-стимуляторы: 71
 бикукулин: 41
 билирубин: 254
 биотрансформация: 24
 биотрансформация амфетаминов: 156
 биперидин: 35
 бифетамин: 155
 блокада: 201
 блокаторы кальциевых каналов: 249
 БМА (4-бromo-2,5-диметоксиамфетамин): 124
 БМФ (4-бromo-2,5-метоксифенилэтиламин): 124
 бор: 85
 борная кислота: 20, 56, 65, 85, 106, 108
 ботулинический токсин: 35
 ботулотоксин: 66
 брадиаритмия: 69
 брадикардия: 69
 брадипное: 66
 бриканил: 291
 4-бром-ДМА: 155
 бромиды: 77, 106, 190
 бромизовал: 207, 278
 бромистый метил: 113
 бромкарбамиды: 278
 бромкриптин: 37, 44, 52, 115, 154, 224
 бромурал: 207, 278
 бронхиальная секреция: 138
 бруфен: 252
 будатион: 26
 буллезный дерматит: 271
 бупренорфин: 135, 137
 буспар: 207
 буспирон: 39, 207
 бутатион: 20, 21, 23, 25, 27, 29, 54, 77, 84, 113, 117, 252
 бутакламид: 220
 бутамид: 16, 25
 бутобарбитал: 274
 буторфанол: 135, 137
 В-лимфоциты: 180

В

вазелиновое масло: 84, 186
 вазодилатация: 40
 вазопрессин: 184
 валидол: 125
 валиум: 206, 207
 вальпроат натрия: 41, 56, 77, 117, 224
 вальпроаты: 229
 вальпроевая кислота: 25, 41, 75, 120, 232
 ванилин: 14
 ванкомицин: 27, 115
 варолиев мост: 77
 варфарин: 56
 верапамил: 49, 54, 70, 96, 141, 160, 184, 226, 227, 234, 264, 267, 285
 веронал: 269
 верофен: 213
 верошпирон: 54, 285
 версед: 207
 вигабатрин: 41
 викасол: 279
 викодил: 125, 252
 вилоксазин: 195

винбластин: 56
 винилхлорид: 117
 винкристин: 54, 55, 113
 винпоцетин: 102
 вирусный гепатит: 119
 вискен: 204
 висмут: 56, 77, 115, 119
 витамин А: 79
 витамин В₁: 98, 218
 витамин В₂: 103, 218
 витамин В₆: 98
 витамин В₁₂: 118, 217
 витамин Д: 54, 103, 187
 витамин К: 118, 119, 255
 витамин С: 218
 витамины: 14
 внутренний сфинктер прямой кишки: 139
 внутриклеточная дегидратация: 52
 внутрисосудистый гемолиз: 73
 внутричерепная гипертензия: 79
 внутричерепные кровотечения: 262
 волокна Пуркинью: 197
 восстановленный глутатион: 101
 время свертывания по Ли Уайту: 73

Г

габапентин: 41, 230
 газолин: 185, 187
 галантамин: 35, 80, 160, 181, 212, 241, 242, 248, 250
 галдол: 220
 галогеноводороды: 77
 галоперидол: 19, 21, 22, 29, 55, 80, 86, 153, 154, 160, 168, 173, 174, 212, 219, 220, 225, 227, 285
 галотан: 185, 224
 галцион: 207
 гамалон: 102
 ГАМК-трансаминаза: 43
 гамма-бензен: 106
 гамма-оксимасляная кислота: 102
 ганжа: 175
 гармония: 156
 гашиш: 124, 167, 175
 гексамидин: 25, 229, 232, 266, 286
 гексан: 185
 гексахлорбензол: 12, 56
 гексахлорид: 106
 гексенал: 80, 81
 гексобарбитал: 274
 гексомонофосфатный шунт: 102
 гематурия: 259
 гемодез: 107, 218, 275
 гемолитические анемии: 119, 120
 гентамицин: 23, 27
 гентамицина сульфат: 286
 гепарин: 73, 120, 286
 гептрал: 187
 героин: 14, 49, 113, 115, 134, 135, 189, 191
 героиновый абстинентный синдром (ГрАС): 138
 гидразины: 41
 гидралазин: 71, 113
 гидро-ионное равновесие: 256
 гидрокарбонат натрия: 70, 75, 84, 144, 145, 203, 226, 258, 261, 275, 276
 гидрокортизон: 145, 186
 гидрокортизона гемисукцинат: 286
 гидроксизин: 190
 гидроксилламин: 88
 гидроксифенирование: 214
 гидрохинон: 88
 гимбазин: 35
 гиосциамин: 237
 гипервентиляция: 67
 гипергидратация: 234

гиперкинетический синдром: 223
 гиперкинетический тип кровообращения: 159
 гипернатриемия: 256
 гипертермия: 52
 гипертоническая гипергидратация: 214
 гиперхлоремия: 258
 гипогликемия: 264
 гипогликемическая кома: 78
 гипогликемизирующие средства: 77
 гипокапния: 67
 гипоксантин: 99
 гипоксемия: 67
 гипоксия: 99
 гипонатриемия: 158
 гипотермия: 78
 гипотиазид: 286
 гиппуровая кислота: 186
 гисманал: 46, 245
 гистадил: 46
 гистамин-N-метилтрансфераза: 47
 гистаминопексия: 46
 гистидиндекарбоксилаза: 47
 гистимет: 245
 гликоген: 45
 гликозиды наперстянки: 85
 гликолевая кислота: 92
 гликоли: 115
 гликопирролат: 35, 236
 глиоксиловая кислота: 92
 глипин: 35
 глицин: 44, 160, 171
 глубокая кома: 77
 глутатион: 255
 глутатионпероксидаза: 101
 глутетимид: 125
 глюкагон: 69, 97, 118, 286
 глюкоза: 70, 73, 81, 116, 152, 159, 218, 264, 275
 глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназа: 119
 глюкокортикоиды: 187
 глюконат кальция: 70, 84, 116, 288
 глюкопротеины: 102
 глютаминная кислота: 44
 глутатион-синтетаза: 119
 глутетимид: 106, 207, 277
 ГОМК: 80, 102, 153, 279
 гомоцистин: 44
 грам-отрицательная инфекция: 114
 гранизетрон: 39, 265
 грибы *sarpinus*: 77
 гризеофульвин: 56
 группа психолептиков: 214
 ГТФ: 31
 гуанабенз: 37
 гуанетидин: 37
 гуанидин: 35, 107
 гуанфацин: 37, 50
 гутимин: 102
 γ-Оксимасляная кислота (ГОМК): 102
 G-белки: 31
 Gi или Gs белки: 33
 Gs: 32

Д

д-пеницилламин: 90, 91, 103, 115, 119
 далман: 207
 дантролен: 52
 дапсон: 88, 113
 ДДТ: 12, 77, 85
 дегидратация: 234
 дегидрогеназы: 214
 дегидрогеназа янтарного полуальдегида: 43
 дезипрамин: 13, 21, 29, 195

дезметилимипрамин: 190
 дезметилкломипрамид: 200
 дезоксин: 155, 156
 декарбоксилаза глутаминовой кислоты: 43
 декарбоксилаза ароматических кислот: 41
 деконтаминация: 117
 декортикационная ригидность: 78
 дексазон: 79, 81, 145
 дексаметазона фосфат: 286
 дексетимид: 226, 227
 дексидрин: 155
 декстроамфетамин: 155
 декстрометорфан: 39, 144, 182
 делагил: 49
 делирий: 243
 дельситимид: 236
 дельторфин: 137
 деметилимипрамин: 195
 депакин: 229, 289
 депренил: 197
 дерматографизм: 279
 десферал: 85, 91, 286
 дефероксамин: 54, 90, 91, 286
 децеребрационная ригидность: 78
 диазепам: 23, 80, 106, 125, 145, 153, 154, 159, 172, 173, 190, 191, 206, 207, 226, 234, 264, 267, 290
 диазоксид: 54, 75
 диазолин: 145
 диакарб: 287
 диализ: 259
 диаминооксидаза: 47
 диацилглицерол: 31, 46
 дигитоксин: 12, 18, 19, 21, 22, 26, 29, 106
 дигоксин: 12, 18, 19, 21, 22, 23, 27, 29, 75, 77, 99, 106, 110, 153, 287
 дигоксин-специфические антитела: 99
 дидрекс: 156
 дизопирамид: 113, 287
 дизоцилпин: 44
 дизэлектrolитемия: 109
 дикаин: 54
 диклофенак: 252, 261
 дикумарин: 234
 дилантин: 229
 дилтиазем: 56
 димедрол: 12, 13, 16, 18, 19, 21, 25, 29, 46, 49, 95, 106, 132, 159, 160, 190, 212, 217, 226, 227, 236, 243, 245, 276, 287
 диметиламин: 88
 1,3-диметилксантин: 162
 1,7-диметилксантин: 162
 диметоксифетамин: 156
 димефосфон: 103
 динезин: 236
 динитробензол: 54, 88
 динитротолуол: 88
 динитрофенол: 51, 119
 диоксин: 56
 дионин: 46, 134
 дипиридамола: 44, 54
 диплопия: 259
 дипразин: 12, 18, 21, 287
 дисгидрия: 214
 дисульфирам: 77, 113, 234
 дитилин: 287
 дифенгидрамин: 13, 245
 дифенин: 16, 19, 20, 21, 25, 26, 29, 41, 54, 55, 56, 77, 80, 88, 106, 110, 115, 117, 119, 153, 173, 229, 233, 264, 266, 287
 дифеноксилат: 13, 134, 136
 диффузия: 17

диффузная токсико-гипоксическая энцефалопатия: 212
 дихлорэтан: 12, 51, 55, 65, 119
 дихлотиазид: 286
 диэтилпропион: 156
 DMA: 156
 ДМОА (4-метил-2,5-диметоксифетамин): 124
 добутамин: 37, 72, 276, 288
 добутрекс: 68, 72, 288
 доксефин: 19, 21, 29, 37, 195, 201
 доксицилин: 234
 домоевая кислота: 44
 допамин: 37, 68, 72, 112, 276, 288
 допегит: 120
 допмин: 145, 217, 250, 267, 288
 дориден: 207
 дофамин: 19, 50, 217, 288
 дофамин-бета-гидроксилаза: 37
 дристан: 162, 252
 дронабиол: 175
 дроперидол: 37, 173, 220, 233
 d-тубокурарин: 46
 дурман обыкновенный: 181, 236
 дыхательный алкалоз: 258
 Δ 9-тетрагидроканнабинол (Δ 9-ТГК): 175

Е

«Ева»: 156

Ж

железа сульфат: 12
 железо: 18, 55, 71, 85, 117, 187, 258
 желтый фосфор: 117
 желудочковые аритмии: 153
 желудочковые дизритмии: 197

З

закись азота: 185
 зиксорин: 266
 зиртек: 245
 злокачественный нейролептический синдром: 52, 224
 змеиные яды: 66
 золентидин: 46
 золото: 54, 56, 113, 115
 зонд Мошкина: 84
 зофран: 39, 265
 зрительный бугор: 76

И

иботеновая кислота: 44, 167
 ибупрофен: 16, 113, 119, 252, 259
 идиовентрикулярные ритмы: 197
 изадрин: 37, 69, 72, 227, 276, 288
 изобутилнитрит: 185, 187
 изониазид: 37, 41, 51, 54, 55, 80, 98, 113, 117, 119, 142, 224, 234, 258
 изопропанол: 22
 изопропиловый спирт: 65
 изопротеренол: 69, 72
 изоптин: 70
 илеоцекальный сфинктер прямой кишки: 139
 иМАО: 197
 имап: 220
 имизин: 12, 16, 18, 85, 106, 195
 имипенем: 41
 имипрамин: 13, 37, 39, 54, 55, 56, 113, 119, 190, 195
 имодиум: 134
 импульсивное поведение: 41
 инапсин: 220
 ингибиторы МАО (иМАО): 49, 51, 55, 77, 106, 196, 201, 217
 индометацин: 25, 26, 27, 55, 113, 115, 234, 252, 288

индорами́н: 37
 инозитол-3-фосфат: 46
 инокор: 98
 инсидон: 195
 инсулин: 70, 75, 116, 218, 275, 288
 интракорпоральные методы: 105
 инфекционный мононуклеоз: 119
 инфузионная терапия: 106
 иохимбин: 35, 37
 ипразид: 13, 25
 ипротропиум: 237

Й

йод: 51, 54, 64, 84

К

К эл: 27
 кавинтон: 102
 «каддилак»: 147
 кадмий: 54, 115
 кажущийся объем распределения (Vd): 22
 каинат-квисквилатный рецептор: 44
 каинатный рецептор: 43
 калий: 106
 KCl: 108, 258
 калипсол: 174, 288
 калия перманганат: 12, 53
 кальций: 106
 кальций динариевая соль этилендиаминтетраацетата CaNa₂ЭДТА: 90, 187
 камфора: 13, 51, 66, 77, 106, 233
 камфорный спирт: 112
 канамицин: 16, 23, 55
 каннабиноиды: 175
 каннабис: 131
 капотен: 289
 каппа-рецептор: 137
 каптоприл: 54, 56, 75, 77, 115, 119, 288
 карбамазепин: 19, 20, 25, 29, 37, 41, 44, 54, 55, 56, 77, 86, 92, 98, 119, 224, 229, 232, 234, 266
 карбаматы: 37, 77
 карбахолин: 35
 карбидин: 220
 карбидопа: 36, 37
 карбоангидраза: 214
 карбоген: 184
 карболен: 85
 карбоматы: 106
 карбофос: 77, 96
 карбромал: 12, 278
 карбуталин: 37
 карведилол: 37
 карнитин: 103, 187
 каротин: 56
 карфентанил: 124
 касторовое масло: 186
 каталаза: 101
 катетер Нелатона: 87
 керосин: 12, 15, 67, 82, 84, 113
 кестин: 245
 кеталар: 288
 кетамин: 124, 167, 174, 288
 кетансерин: 39
 кетоконазол: 25, 245
 киназа пиридоксина: 43
 кинетика 0-го порядка: 28, 229
 кинетика 1-го порядка: 28
 кислород: 66
 кислота азотная: 12
 кислота борная: 12
 кислота соляная: 12
 кислота щавелевая: 12
 кислоты: 51, 64, 82, 84, 85
 китрил: 39, 86, 265

кларитин: 46, 245
 клеи: 15
 клей «Момент»: 130, 132, 133
 клей БФ: 132, 133
 клемастин: 46, 245
 клиренс: 259
 клобенпропид: 46
 клозапин: 39, 220
 клоксациллин: 51
 кломипрамин: 196, 200
 кломифен: 192
 клоназепам: 207, 289
 клоперин: 207
 клофелин: 19, 21, 29, 37, 49, 50, 51, 66, 68, 69, 75, 77, 86, 96, 141, 145, 158, 226
 клофибрат: 113
 коагулография: 258
 кодеин: 12, 13, 16, 18, 19, 21, 26, 29, 39, 84, 106, 124, 125, 134, 135, 189
 кожный зуд: 139
 кока-кола: 162
 кокаин: 12, 14, 20, 37, 39, 44, 49, 50, 51, 67, 77, 124, 141, 147, 176, 189, 233
 кокарбоксилаза: 103, 218, 275, 279
 кокаэтанол: 148
 кокс: 147
 колхицин: 71, 113
 кома: 74
 компазин: 213
 комплекс QRS: 69, 201
 компульсивное поведение: 149
 конваллотоксин: 17
 конвулекс: 229, 289
 конинин: 35
 конкурентный антагонизм: 143
 конопля: 175
 консервированная плазма: 275
 контрикал: 73
 коразол: 144
 кордарон: 49, 224
 кордафен: 290
 коринфар: 158, 290
 корицидин: 182
 коричневые поганки *psylicybe semi-lanceata*: 180
 корни дурмана: 241
 кортикостероиды: 113, 234
 кофе: 162
 кофеин: 14, 18, 19, 21, 29, 44, 51, 55, 77, 162, 262
 красавка: 236
 краски: 15
 крахмал: 64
 креатинин: 115
 креатинфосфат: 70
 крезол: 64, 82
 креозот: 53, 56
 «крот»: 14
 крэк: 124, 147, 189
 крэш: 149
 ксанакс: 206, 207, 209
 ксантиндегидрогеназа: 99
 ксантинооксидаза: 99
 ксантины: 12, 53, 80, 262
 ксилит: 217
 ксилол: 55, 111, 119, 185
 купренил: 291
 курантил: 55, 119
 кэт: 155

Л

Л-допа: 37, 50, 54, 118
 лабеталол: 37, 159
 лавровый лист: 125
 лазикс: 81, 108, 173, 217, 249
 лаки: 15

лактолоза: 117
 ламотригин: 44
 ларгактил: 213
 левамизол: 54
 леводопа: 56, 233
 левокабастин: 245
 левомепромазин: 195, 213
 левомецетин: 21, 25, 26, 54, 106, 113, 119, 234
 леворфанол: 137
 легочное сердце: 256
 лейкотриены (В4, С4, Д4): 101
 лексир: 125, 134
 лепонекс: 220
 летальный синтез: 24
 либриум: 206, 207
 ливостин: 46
 лигандины: 25
 лидокаин: 16, 69, 70, 77, 88, 153, 159, 184, 186, 204, 264, 289
 лидол: 134
 лизурид: 37, 226
 линкомицин: 27, 51
 липоевая кислота: 103
 липостабил: 250
 лискантил: 229
 литий: 22, 27, 51, 54, 75, 77, 85, 106, 115, 119, 190, 224, 233
 лобелин: 35, 77
 ловастатин: 113
 локсаприн: 223
 ломотил: 13, 134, 135, 136
 лоперамид: 134
 лоразепам: 207, 264, 289
 лоратадин: 245
 лофексидил: 50
 лофентанил: 124
 ЛСД: 14, 39, 50, 77, 115, 124, 166
 L-триптофан: 154
 «любовь»: 156
 людиомил: 195
 люминал: 85, 269, 291

М

М-холинорецепторы: 36
 магнезия сульфат: 80
 мазерин: 245
 мак: 236
 малатион: 85
 маннитол: 55, 79, 81, 108, 138, 217, 218, 249, 289
 МАО-А: 197
 МАО-Б: 197
 мапротилин: 37, 195
 марганец: 77
 марганцево-кислый калий: 184
 марганцовка: 14
 маринол: 175
 марихуана: 14, 53, 124, 167, 175
 МДЕА: 156, 158
 МДА (3,4-метилendioксиамфетамин) «Любовь»: 124, 156, 158
 МДМА (3,4-метилendioксиамфетамин) «Экстази», «Адам», «Ева»: 124, 155, 156, 158
 медикаментозные агранулоцитозы: 118
 мединал: 269
 медный купорос: 65, 117
 медроксолол: 37
 медь: 54, 77, 117
 мезапам: 206, 207
 мезатон: 37, 72, 94, 265, 275, 289
 мексилитин: 22
 мел: 138
 мелипрамин: 49, 95, 195
 меллерил: 220
 ментол: 55, 119

меперидин: 135
 меперидин: 12, 124, 134, 135, 140, 144, 189
 мепробамат: 106, 119, 206, 207
 мепробаматный конгломерат: 210
 мепротан: 12, 18, 41, 190, 206, 207, 210
 меркаптофос: 12
 мескалин: 77, 124, 167, 179
 мескола: 179
 метаболотропная система: 32
 метадон: 19, 21, 27, 29, 124, 125, 134, 135, 137, 189, 234
 метаквалон: 12, 22, 26, 106, 207, 272, 278, 279
 метамиелоциты-миелоциты: 118
 метамизил: 35, 206
 метаморфозии: 180
 метамфетамин: 155, 156, 167
 метанол: 12, 22, 66, 75, 92, 106, 119, 258
 метафос: 12
 метацин: 237
 метгемоглобин: 89
 метгемоглобинемия: 55
 метгемоглобинообразователи: 88
 метерголин: 37
 метизергид: 37, 39, 113, 115
 метилацетофос: 12
 метилдофа: 27, 56, 68, 77, 117, 119, 289
 метиленовый синий: 56, 68, 88, 89, 119
 метиловый спирт: 84
 4-метилпиразол: 92
 метилпреднизолон: 289
 метилсалицилат: 13
 метилтиоурацил: 54, 119
 метилфенидат: 156
 метилфенилтетрагидропиридин (МФТП): 37
 3-метилфентанил: 124, 135, 141
 метиндол: 261
 метионин: 187, 255, 279
 метиоперидол: 220
 метициллин: 21, 115, 119
 методика гипероксидной пробы: 68
 метокарбамол: 56
 метоклопрамид: 37, 54, 86, 96, 144, 220, 265, 289, 291
 метоксамин: 37
 метопролол: 19, 21, 29, 37
 метотрексат: 16, 25, 27, 51, 54, 55, 77, 115, 117, 119
 метофеназин: 220
 метохлор: 12
 метронидазол: 25, 54, 56, 113
 метсуксимид: 232
 мефенамовая кислота: 261
 миансерин: 39, 195
 мидазолам: 207, 289
 микробные токсины: 113
 миласемид: 44
 милдронат: 102
 миорелаксанты: 66, 264
 мисклерон: 117
 МК-801: 44
 Мобил 1: 201
 могадон: 278, 279, 280
 модитен: 220
 моклобемид: 195, 197
 молиндон: 220
 молочная кислота: 256
 моноаминоксидаза: 38, 41
 монометилгидразин: 98
 монооксигеназная система (МОС): 24
 моноцитоз: 218
 моперан: 220

морфин: 12, 16, 18, 19, 21, 26, 27, 29, 46, 84, 106, 134, 135, 137, 189, 191, 289
мост: 76
мотилиум: 86, 204
мочевина: 84
мукомист: 255
мускарин: 35, 50, 167
мусцимол: 41, 167
мухоморы: 124
МФТП: 124, 140, 167, 223
мышечная ригидность: 52
мышьяк: 51, 53, 54, 55, 56, 77, 106, 111, 113, 115, 117, 119
мю-рецептор: 137

Н

набинол: 175
набуметон: 252
наван: 220
надолон: 37
назепам: 206, 207
налидиксовая кислота: 41, 113, 119
налоксон: 57, 94, 97, 125, 135, 137, 143, 144, 152, 172, 182, 290
налорфин: 94, 137, 143
налтрексон: 135, 137
налтриндол: 137
нальбуфин: 135, 137
наперстянка: 54
напроксен: 56, 119, 252, 261
«нарканти»: 97, 143
наркостан: 191
наркомания: 139
нарушения сосания: 189
нарушения интеллекта: 240
нарушения терморегуляции: 225
нарушения когнитивных функций: 158
настойка опия: 191
натрия нитрит: 12
натрия салицилат: 12, 19, 29
натрия тиосульфат: 90
нафталин: 55, 56, 115, 119
N-ацетилцистеин: 255
нашатырный спирт: 12, 65, 84
H₂-гистаминоблокаторы: 266
нейролептики: 272
нейтрофильные полинуклеары: 118
некардиогенный отек легких: 113, 256
некротизирующий дерматомиозит: 271
нембутал: 269
неотон: 70
непроходимость кишечника: 216
нефазодон: 39
ниаламид: 106, 195
ниамид: 195
нибуфин: 12
нивалин: 80
низатидин: 46
низкомолекулярные плазмозаменители: 275
никель: 77
никотин: 35, 51, 53, 66, 84, 233
никотин сульфат: 183
никотиновая кислота: 46, 113, 276
нимодипин: 159
нитразепам: 56, 206, 207, 277, 278
нитрат аммония: 88
нитрат висмута: 88
нитрат серебра: 84
нитраты: 18, 55, 56
нитрит натрия: 88, 89
нитриты: 55, 56, 71, 185
нитроглицерин: 68, 88, 153, 158, 168, 289
нитропруссид натрия: 73, 153, 159, 168, 173, 290
нитротолуол: 88

нитрофенол: 55
нитрофураны: 25, 55, 56, 113, 117, 119
нифедипин: 52, 153, 168, 173, 184, 290
ницерголин: 37
новодрин: 288
новокаин: 16
новокаиномид: 187, 290
нозинан: 195, 213
ноксирон: 12, 26, 106, 113, 125, 190, 207, 272, 278, 279
номифензин: 195
ноотропил: 102
норадреналина гидротартрат: 290
норадреналин: 19, 37, 72, 86, 145, 217, 233, 249, 265, 267
нормоксин: 44
норморфин: 135
нортриптилин: 22, 195
НПВС: 53, 55, 56, 77, 103, 115, 117, 119, 234, 252, 261
нуклеозидазы мембран: 44
нуклеозидный носитель: 44
N-дезалкилирование: 214
NMDA-рецептор (N-метил-D-аспарат): 44
нуредол: 195

О

обзидан: 94, 110, 265
общие положения: 185
общий клиренс: 27
одеколор: 14
окись магния: 84
оксазепам: 206, 207
оксибутират натрия: 80, 102, 203, 212, 217, 243, 249, 250, 276
окситетрациклин: 119
окситропий: 35
оксолиновая кислота: 25
окспренолол: 21, 22, 29, 37
октадин: 18, 25, 27, 49
олеандомицин: 25
омнопон: 134
ондансетрон: 39, 86, 265, 267
опиатные рецепторы: 136
опиаты: 66, 67, 68, 71, 77, 78, 80, 131, 272
опий: 53, 132, 134, 176
опиоиды: 75
оптимин: 245
оралит: 107
орап: 220
орнид: 22, 37, 290
оро- и назотрахеальная интубация: 66
орто-метилтрансфераза (ОМТ): 37
орфенадин: 13
орципреналин: 290
осмий: 56
остаточный азот: 261
острая паническая реакция: 176
острая почечная недостаточность (ОПН): 115
острота слуха: 55
острый лейкоз: 119
отбеливатели: 14
отек легких: 138
отравление бензолом (ксилолом, толуолом): 185
офлоксацин: 115

П

панадол: 252
панангин: 103, 217, 265
панкуроний: 52, 203, 290
папаверин: 44, 191
пара-аминофенол: 254
парааминогиппуровая кислота: 26
парабутилнитрит: 185, 187

паракват: 77
паракоагуляция: 73
параксантин: 162
паральдегид: 106
парацетамол: 16, 21, 25, 26, 27, 75, 85, 92, 116, 117, 119, 125, 252, 253, 290
паргилин: 37, 39, 197
парлодел: 154, 226
парокситин: 266
парфеназин: 220
ПАСК: 21
паслен сладко-горький: 236
паслен черный: 236
паста «лигносорб»: 85
патологическое дыхание: 66
патология нейротрансмиссии: 221
пахикарпин: 49
ПДКВ: 73
пейот: 167, 179
лемоксоль: 14
пеницилламин: 16, 27, 290
пенициллин: 41, 51, 54, 55, 106, 112, 113, 119, 120, 277
пентазоцин: 13, 124, 125, 134, 135, 137, 189
пентальгин: 259
пентамин: 27, 212, 217, 227
пентобарбитал: 269, 274
пентоксифиллин: 102
перазин: 220
пергидроль: 12
перголид: 37
перекись водорода: 64, 84
период полувыведения: 28
перитонеальный диализ: 275
перициазин: 219
перманганат калия: 64, 84
пертофран: 195
пертуссин: 182
перфузионно-диффузионные соотношения: 256
пестициды: 15
петицин: 134
пизотилен: 195
пикнолепсин: 229, 292
пикротоксин: 42
пилокарпин: 35, 50, 54, 242
пимозид: 20, 29, 220
пиндолол: 16, 21, 22, 29, 37, 204
пиперазин: 77
пиперидин: 53
пипольфен: 46, 245, 287
пиразидол: 103, 104, 195
пиразинамид: 25
пирамом: 102
пирамидон: 252
пирацетам: 102, 112, 276
пирензепин: 35, 237
пирибедил: 224
пирибензамин: 125
пиридитол: 25
пиридоксальфосфат: 103
пиридоксин: 80, 98, 103, 112, 113, 142, 187, 217, 279
пириламид: 46
пиритол: 46
пировиноградная кислота: 256
пирогаллол: 88
пирогены: 51
пироксикам: 21, 29, 252, 261
пирроксан: 158, 184
питуитрин: 275
пищевая соль: 82
«план»: 175
платифиллин: 236, 237
ПМА (параметоксимфетамин): 124
пневмомедиастинум: 150, 158

пневмонии: 114, 244
 пневмоторакс: 150
 поваренная соль: 184
 поверхностная кома: 76
 повышение внутричерепного давления: 265
 подтипы рецепторов: Д-1, Д-2: 37
 подтипы рецепторов: М-1, М-2: 36
 подтипы рецепторов: Н-1, Н-2, Н-3: 46
 подтипы рецепторов: А-1, А-2, А-3: 44
 подтипы рецепторов: ГАМК-А, ГАМК-В: 42
 подтипы рецепторов: альфа-1, альфа-2, бета-1, бета-2: 37
 подтипы рецепторов 5-НТ-1, 5-НТ-2, 5-НТ-3, 5-НТ-4: 39
 полимиксины: 115
 полимиксин В: 27
 полипропиленгликоль: 226
 полифепан: 85
 полиэтиленгликоль: 64
 полные антагонисты опиатов: 137
 полный А-V блок: 69
 понстан: 261
 порошок горчицы: 82
 потенциалзависимые кальциевые каналы: 99
 правило Фельдберга: 238
 празепам: 207
 празозин: 37, 184
 практолол: 37, 54
 преднизолон: 145, 186, 290
 прекома (сомнолентность, сопор): 76
 прелюдин: 156
 препараты ртути: 27
 препараты железа: 53
 пресинаптический тормозный потенциал: 32
 пресистемная элиминация: 19
 примаксин: 119
 примидон: 119, 229
 прогабид: 41
 прогноз: 277, 279
 продолговатый мозг: 76
 продукты деградации фибрина: 73
 прозерин: 35, 106, 145, 160, 212, 217, 227, 242, 267, 276, 290
 производные изохинолина: 191
 пролежни: 271
 промедол: 134, 135, 137, 140, 189, 212, 243, 250
 прометазин: 245
 промывание желудка: 83
 пролазин: 37, 119, 213, 220
 пропантелин: 35, 236
 пропиленгликоль: 191
 пропоксифен: 134, 135, 144, 189
 пропифол: 41, 71
 пропранолол: 37, 39, 113, 267
 простациклин: 102
 протамина сульфат: 290
 протеаза: 99
 протеиназа каллеин: 99
 протипендил: 213
 протромбиновый индекс: 73
 протромбиновое время: 254
 прохлорперазин: 213, 219
 проциклидин: 35
 псевдохолинэстераза: 148
 псилоцибин: 77, 124, 167, 180
 псилоцин: 124, 167, 180
 психоделические средства: 124
 «пыль»: 171
 пятновыводители: 14
 Р-450: 24, 92
 pallidum (бледный шар): 221
 рК: 17, 106
 рН: 17

Р

радедорм: 277
 ранитидин: 46, 119
 рапа: 82
 раствор Рингера: 71, 84
 растворители: 15
 растворы калия: 243
 раувольфия: 233
 рвотные средства: 82
 реабсорбция ядов: 26
 реактивные метаболиты: 24
 реакция Яриша-Герсгеймера: 51
 регидрон: 107
 регипнол: 278
 реглан: 96, 220, 233, 265, 267
 резерпин: 12, 18, 19, 37, 39, 46, 49, 50, 77, 84, 96, 106, 220
 резорцин: 20, 56, 88
 реланиум: 95, 125, 160, 161, 184, 203, 206, 207, 217, 226, 228, 243, 248, 250, 251, 290
 рензаприд: 39
 реоглюман: 109, 217
 реопирин: 259
 реополиглюкин: 71, 109, 217, 274
 ресторил: 207
 ретроградная амнезия: 240
 рефлекс Бабинского: 279
 рибозид гипоксантина: 98
 рибоксин: 44, 98, 160, 203, 217, 226, 234, 243, 249, 250, 251, 265, 267
 рибофлавин: 56, 103, 276
 рибофлавина мононуклеотид: 103
 Рингер-лактат: 71
 риталин: 156
 ритодрин: 37
 рифампицин: 25, 56, 115, 117, 119, 266
 робитуссин: 182
 рогипнол: 207
 роданид: 89
 рододендрон: 77
 ртуть: 54, 55, 56, 77, 106, 111, 115
 рубомицин: 51, 115
 рудотель: 206, 207

С

салицилаты: 18, 20, 25, 26, 28, 51, 55, 56, 66, 67, 75, 77, 106, 107, 108, 224, 234, 255
 салициловая кислота: 16, 252
 сальбутамол: 37, 75, 290
 сальметерол: 37
 сантонин: 56
 сахар: 138
 свежемороженая плазма: 73
 свинец: 54, 55, 56, 77, 79, 85, 111, 115, 119
 свободная фракция: 21
 свободные жирные кислоты (СЖК): 21
 связанная с белками фракция: 21
 седативные нейролептики: 213
 седуксен: 80, 125, 145, 159, 206, 207, 290
 секобарбитал: 274
 селдан: 46, 245
 селегилин: 37, 39, 197
 селен: 53, 56
 серакс: 207
 сердечные гликозиды: 53, 54, 68, 69, 96
 серебро: 54, 56
 сермион: 153, 159, 276
 сероводород: 53, 54
 серталин: 39, 266
 сибазон: 16, 23, 26, 125, 145, 184, 190, 191, 206, 207, 226, 267, 290

сизомицин: 27
 симптом «щипка»: 142
 симптом белого пятна: 161
 симптом Кернига: 274
 симптом Лассега: 274
 синагон: 213
 синдром беспокойных ног: 164
 синдром внезапной смерти: 189
 синдром гиповентиляции: 66
 синдром гипервентиляции: 66
 синдром дыхательных расстройств взрослых (СДРВ): 113
 синдром зубчатого колеса: 221
 синдром Куленкамфа-Тарнова: 221
 синдром малого сердечного выброса (СМСВ): 71
 синдром Мендельсона: 67
 синдром Мэллори-Вейса: 55
 синдром оглушения: 247
 синдром Рея: 78
 синдромы, обусловленные изменениями функций холинергической системы: 48
 синдромы, обусловленные изменениями функций адренергической системы: 48
 синильная кислота: 171
 синоаурикулярная блокада: 69
 синхронизированная вспомогательная искусственная вентиляция: 112
 сироп рвотного корня: 82
 система ГАС: 215
 сифонные клизмы: 86
 скипидар: 53, 82, 84, 113
 скополамин: 12, 181, 237
 скополия кариолийская: 241
 сноу: 147
 соланин: 237
 соли бария: 69, 75
 соли брома: 55
 соли железа: 54
 соли золота: 56, 119
 соли лития: 77
 соли меди: 51
 соли ртути: 20, 51
 соли таллия: 20, 51
 соли цинка: 51
 солутан: 236, 240
 сорбит: 278
 сорбитол: 86, 108, 116, 265, 278
 сордиол: 220
 соталол: 21, 29, 37
 спазмолитин: 236
 «Спектр»: 156
 «speed ball»: 141, 147
 специфические антидоты: 88
 спинерон: 220
 спиронолактон: 119
 спироперидол: 37, 220
 спирты: 16, 27, 54, 66, 77
 способ Михаэлиса-Ментона: 28
 средний мозг: 76
 ствол мозга: 78
 стелазин: 154, 168
 стиральный порошок: 14
 стиролы: 55
 стоматит: 119, 235
 страх: 154
 стрептомицин: 27, 54, 55, 113
 стрихнин: 12, 51, 66, 77, 107, 108, 138, 166, 224, 233
 строфантин: 17
 субэпикардальная ишемия миокарда: 241
 судороги: 80
 суксилеп: 220, 229, 292
 сукцинилхолин: 224
 сулиндак: 119, 252, 261

сульпирид: 29, 37, 220
 сульфадиазин: 16
 сульфадиметоксин: 21, 29
 сульфален: 19, 21, 29
 сульфамиды: 88
 сульфаниламиды: 19, 54, 113, 119, 120, 234
 сульфат атропина: 236
 сульфат железа: 85
 сульфат магния: 86, 153, 159, 190, 234, 243, 265
 сульфат меди: 65, 84
 сульфат натрия: 116, 234
 сульфгидрильные группы: 101, 103
 сульфодиметоксин: 20
 сульфоны: 88
 суматриптан: 39
 сумеречное состояние: 177
 супероксиддисмутаза: 101
 S-аденозилгомоцистеин: 44
 супрастин: 25, 46, 145, 245
 суфедрин: 252
 суфентанил: 124, 137

Т

Т-супрессор: 180
 табак: 133, 183
 тавегил: 46, 245
 тазепам: 206, 207
 тайленол: 252
 таксилан: 220
 талвин: 125
 талинолол: 37
 таллий: 51, 53, 54, 56, 77, 106, 112, 117, 138
 тальк: 12, 138
 танин: 83
 таурин: 101
 тахипное: 66
 тегретол: 229
 тела дофаминергических нейронов: 40
 телдан: 245
 телдрин: 245
 теллур: 53
 темазепам: 207
 тенуан: 156
 теобиолонг: 265
 теобромин: 44, 162, 262
 теонакатл: 180
 теопак: 262, 265
 теория Гесса: 94
 теофедрин: 262
 теofilлин: 16, 19, 21, 23, 29, 44, 51, 70, 75, 106, 162, 191, 262
 тербуталин: 37, 291
 тергурид: 37
 терминальная кома: 77
 терфенадин: 245
 тетрагидралазин: 37
 тетралин: 88
 тетрациклин: 54, 56, 106
 тетрациклины: 25, 27, 54, 56, 117
 тетраэтилсвинец: 84
 тетродотоксин: 66
 тетурам: 37, 53, 54, 117
 техника интубации трахеи: 66
 тиагабин: 41
 тиазидные диуретики: 115
 тиазиды: 54, 119, 234
 тиамин: 152, 264
 тиамин сульфат: 98
 тианприд: 220
 тиенам: 291
 тизерцин: 95, 125, 213, 220
 тимол: 56
 тимолол: 19, 29, 37, 110
 тимонил: 229

тиопентал: 21, 80, 106, 160, 243, 273, 291
 тиопентал натрия: 249
 тиоперамид: 46
 тиопроперазин: 220
 тиоридазин: 12, 13, 19, 21, 29, 219, 225
 тиосульфат натрия: 84, 89, 90
 тиотиксен: 220, 223
 тиюрацил: 113
 тиюфос: 12
 тиюцианаты: 106, 119
 тирамин: 37
 тирозингидроксилаза: 37, 38
 ТМА-2 (триметоксимфетамин): 124
 тобрамицин: 27, 85, 110
 токсикомания: 132
 токсины грибов: 106
 токсическая астения: 160
 токсическая нефропатия: 114
 токсическая гепатопатия: 117
 токсические спирты: 54
 токсические полиневриты: 240
 толазолин: 37
 толбутамид: 113, 119, 234
 толибут: 160
 толуидин: 88
 толуол: 54, 55, 75, 111, 119, 185
 тоны сердца: 161
 «топливо»: 171
 тормозный постсинаптический потенциал: 32
 тофранил: 195, 224
 «травка»: 175
 тразодон: 37, 195, 234
 трамадол: 134
 трамал: 19, 21, 29
 транилципрамин: 37, 195
 транквилизаторы: 132, 272
 трансамин: 195, 197
 трансаминазы: 44
 трансаминаза альфа-кетоглутаровой кислоты: 43
 трексил: 245
 тремблекс: 217, 226, 227
 тремор: 164
 трентал: 102, 153
 триазолам: 207, 280
 триаминид: 182
 триамтерен: 56
 триггерные зоны: 263
 тригексифенидил: 35
 трилизат: 13
 триметадион: 230
 триметон: 46
 триметоприм: 25, 27, 119
 тринитротолуол: 56, 88
 триоксазин: 206
 трипелленамин: 125
 триптан: 39
 триптизол: 195
 триптофан: 39
 триптофангидроксилаза: 41
 трисамин: 144
 триседил: 220
 трифлуороперазин: 191
 трифлуперидол: 220
 трифлутазин: 219
 трифтазин: 220
 трихлоран: 185
 трихлорметафос: 12
 трихлорэтилен: 12, 53, 185
 трициклические антидепрессанты: 26, 69, 70, 98, 108, 119, 124, 167, 195, 196, 224
 тровентол: 237
 тромбоцитопения: 120, 254
 тропafen: 158

тропизетрон: 39
 трофарамин: 197
 труксал: 195, 220
 тубазид: 80, 108, 110
 тубокурарин: 227
 тубокурарин хлорид: 291
 ТЦА: 56, 66, 69, 71, 75, 77, 82, 115, 124, 233

У

угарный газ: 27
 углеводороды: 27, 54, 77
 уксус: 14
 уксусная кислота: 51, 64, 84, 117, 119, 138
 уксусная эссенция: 108
 укус паука «черная вдова»: 77
 укус скорпиона: 77
 укус ядовитых змей: 113
 унитиол: 90, 91, 103
 «ускоритель любви»: 156

Ф

фамотидин: 46
 фанадорм: 269
 фастин: 156
 фасцикуляция: 164
 фенадон: 12, 134
 фенамин: 12, 16, 29, 106, 155
 фенацетин: 21, 27, 56, 106, 252, 255
 фенелзин: 195
 фенерган: 245
 фенибут: 160
 фенилбутазон: 252
 фенилгидантоин: 229
 фенилгидроксиламин: 88
 фенилин: 27
 фенилпропаноламины: 14, 37
 фенитоин: 80, 106, 229
 фенкарол: 46
 фенметразин: 156
 фенобарбитал: 12, 16, 19, 21, 23, 25, 27, 29, 86, 191, 234, 264, 266, 269, 273, 291
 фенол: 53, 82, 84, 88, 117
 фенолфталеин: 56
 фенолы: 56, 64, 66
 фенотиазины: 18, 26, 56, 71, 77, 107, 108, 119, 234
 фентанил: 134, 135, 137, 141, 292
 фентерамин: 156
 фентоламин: 37, 39, 153, 158, 160, 168, 173
 фентоламина метансульфонат: 291
 фенциклидин: 14, 26, 37, 44, 51, 54, 77, 113, 124, 152, 167, 171, 176, 191, 224, 233
 фибриноген: 73
 фибринолиз: 73
 фибринолитическая активность: 73
 физостигмин: 242, 291
 фильтрация в клубочках почек: 26
 финлепсин: 229
 финоптин: 145
 флавианат: 103
 флавоноиды: 103
 флекаинид: 22
 флумазенил: 210, 211
 флунифразепам: 278, 280
 флуориды: 75
 флупентиксол: 220
 флурбипрофен: 261
 флуфеназин: 220, 225
 флуфенамовая кислота: 261
 флушпирилен: 220
 флювоксамин: 266
 флюконазол: 25
 флюмазенил: 44, 94, 210

флюнитразепам: 207
 флюоксетин: 39
 флюразепам: 207
 флюфеназин: 19
 флюфеназина энамат: 29
 флюфеназина деканоат: 29
 флюфеназина гидрохлорид: 29
 флюцитозин: 27
 фолиевая кислота: 119, 229, 234
 форидон: 226, 249
 формалин: 84
 формотерол: 37
 форсированный диурез: 105
 фортрал: 125, 134
 ФОС: 35, 65, 66, 70, 77, 80, 84, 106, 107, 108, 117, 119, 141, 142, 272
 фосамид: 12
 фосарбин: 12
 фосакол: 12
 фосфат цинка: 77
 фосфатидилинозитол: 31
 фосфодиэстераза: 163
 фосфолипаза: 99
 фосфолипаза А₂: 101
 фосфор: 53, 64
 фосфорорганические соединения: 20, 50
 френолон: 220
 фреоны: 185
 фруктозо-дифосфат: 102
 фруктозо-монофосфат: 102
 F₂O₂: 68
 фтивазид: 12, 106
 фторацизин: 195
 фторотан: 185
 фторурацил: 51, 56
 фторфеназин: 219, 220
 фубромеган: 237
 фурадонин: 21, 51
 фуросемид: 16, 55, 56, 68, 173, 218, 249, 291

Х

химотрипсин: 46
 хингамин: 12, 13, 54, 113, 119
 хинидин: 12, 16, 49, 55, 56, 68, 69, 71, 120, 204
 хинидиноподобный эффект: 225
 хинидиноподобное действие: 201
 хинин: 12, 13, 49, 54, 55, 56, 69, 77, 138
 хирургическая детоксикация: 265
 хлорелид: 16, 206, 207
 хлоралгидрат: 26, 106, 291
 хлораты: 106
 хлоргилин: 39, 197
 хлордиазепоксид: 190, 206, 207
 хлордиазоксид: 106
 хлорид алкурония: 169
 хлорид аммония: 159, 173
 хлорид кальция: 84, 113, 288
 хлорид калия: 144, 203, 243, 274, 288
 хлоримипрамин: 195
 хлорозил: 237
 хлорокс: 14
 хлороформ: 53, 92
 хлорофос: 12
 хлорохин: 16, 54, 113, 119
 хлорпирибензамин: 245
 хлорпромазин: 213

хлорпропамид: 16, 54, 113, 119
 хлорпротиксен: 19, 20, 21, 29, 95, 195, 214, 220
 хлортриметон: 245
 хлорфенирамин: 245
 хлорэтил: 185
 холестирамин: 291
 холин: 187, 279
 хореоатетоз: 140
 хром: 56, 115
 хромовая кислота: 106
 хрононегативные яды: 49, 56
 хронопозитивные яды: 49, 56

Ц

CCl₄: 65, 116, 117
 CO: 54, 55, 75, 77, 78, 85
 CS₂: 54, 77
 Cytocine: 124
 цАМФ: 31, 98
 цГМФ-зависимая фосфодиэстераза: 99
 цезамет: 175
 целанид: 18
 целлосольвы: 92
 центракс: 207
 цепорин: 27
 церебрократ: 159
 церукал: 96, 204, 291
 церулоплазмин: 103, 104
 цетиризин: 245
 цефалексин: 27
 цефалоридин: 27, 106
 цефалоспорины: 115, 120, 277
 цефалотин: 51
 ЦианMetHb: 89
 цианиды: 12, 53, 54, 75, 77, 85, 88, 89
 цианокобаламин: 187
 цизаприд: 39
 циклизин: 12, 245
 циклобарбитал: 106, 269, 274
 циклодол: 49, 132, 159, 160, 226, 227, 236
 циклооксигеназа: 256
 циклосерин: 44, 234
 циклоспорин: 98, 113, 115
 циклофосфан: 25
 цикута: 53
 циметидин: 25, 46, 56, 77, 113, 119, 291
 ципрофлоксацин: 115, 266
 цисплатина: 55, 115
 цистеин: 255
 цитизин: 35
 цитопения: 118
 цитохром Р-450: 266
 цитохромоксидаза: 214
 цитрамон: 252

Ч

чай: 162
 частичные антагонисты: 137
 «черный» героин: 94, 137, 138
 четыреххлористый углерод: 20, 84, 92, 106
 чифирь: 162

Ш

ширина зрачков: 77
 шкала ком Глазго: 78
 шов мозга: 40

Щ

щавелевая кислота: 56, 84, 92, 106
 щелочи: 51, 64, 82, 84

Э

эбастин: 46, 245
 эглонил: 154, 220
 ЭДТУ: 292
 экгонин: 148
 экзотоксический шок: 71, 248
 экседрин: 162, 252
 экстази: 155, 156
 экстракорпоральные методы: 105
 экстрапирамидные синдромы: 222
 эктопия: 197
 элениум: 206, 207, 234
 эналоприл: 54
 энцефалит: 240
 эпидуральная гематома: 75
 эпсилон-аминокапроновая кислота: 113
 эрготамин: 16, 113
 эритробласты: 119
 эритромицин: 25, 55, 117, 266
 эсмолол: 70, 96, 153, 292
 эссенциале: 103, 217, 250
 эссенциале форте: 187, 217
 эстимал: 269
 эстоцин: 134
 эстрогены: 103
 этакриновая кислота: 55
 этамбутол: 54, 113
 этаминал: 106, 273
 этаминал-натрий: 12, 16, 85, 269
 этанол: 12, 22, 25, 41, 42, 46, 51, 53, 75, 77, 78, 80, 85, 91, 92, 106, 113, 116, 117, 119, 141, 186, 190, 191, 234, 266
 этаперазин: 220
 этиленгликоль: 22, 66, 75, 92, 98, 106, 258
 этилморфин: 134, 139
 этиловый спирт: 132
 этимизол: 144
 этионамид: 113
 этопропазин: 223
 этосуксимид: 119, 229, 292
 эуноктин: 206, 207, 278
 эуфиллин: 13, 49, 55, 66, 77, 234, 262
 эфедрин: 16, 18, 19, 29, 37, 49, 95, 155, 250
 эфедрина гидрохлорид: 218
 эфедрон: 14, 50, 51, 77, 131, 132, 155, 159
 эффекты (тератогенный, мутагенный, канцерогенный, аллергизирующий): 25
 эхолалии: 161
 эхоЭГ: 274
 ЭЭГ: 240

Я

яды от крыс, муравьев: 15
 яды, обуславливающие вероятность кардиогенного отека легких: 68
 яды, повреждающие альвеолярно-капиллярную мембрану: 67
 янтарная кислота: 99

Санкт-Петербург
Выставочный комплекс
«ЛЕНЭКСПО»

с 31 марта по
3 апреля 1998 г.

Вторая ежегодная Специализированная выставка «МЕДИЦИНА — 98»

Уважаемые господа!

Приглашаем Вас принять участие в ежегодной выставке «Медицина-98».

Проводится при поддержке Комитета по Здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга и является центром пропаганды и демонстрации достижений медицинской промышленности и здравоохранения, а также местом проведения заседаний и конференций, организуемых Комитетом по Здравоохранению.

На выставке Вы сможете выгодно представить собственную продукцию, ознакомиться с лучшими образцами современной медицинской промышленности, завязать деловые контакты, проводить коммерческую и торгово-закупочную деятельность.

Основные направления и тематика выставки.

- Оборудование и оснащение для медицинских учреждений;
- Санаторно-лечебное оборудование и технологии, курортное обслуживание;
- Диагностическое и лабораторное оборудование и инструментарий;
- Специализированное медицинское оборудование;
- Хирургические инструменты и материалы;
- Офтальмология;
- Стоматологическое оборудование, инструментарий, материалы;
- Расходные и перевязочные медицинские материалы;
- Фармацевтическая продукция и лекарственные препараты;
- Косметология, лекарственные травы, нетрадиционная медицина;
- Функциональная диагностика;
- Современные медицинские технологии;
- Реабилитационные технологии, оборудование, инструментарий;
- Спортивно-оздоровительные технологии, тренажеры, оборудование;
- Медицинские и лечебно-оздоровительные услуги населению;
- Диетическое питание;
- Медицинская информатика.

Подготовку и оформление экспозиции осуществляет **ТОО «ЭКА»**
Контактный телефон/факс: **(812) 274-37-06**, факс: **(812) 274-09-96**

КЛИНИЧЕСКАЯ ТОКСИКОЛОГИЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Под редакцией

д.м.н., профессора И.В. Марковой

д.м.н. В.В. Афанасьева

д.м.н., профессора Э.К. Цыбулькина

д.м.н., профессора М.В. Неженцева

Редактор

Сидельковский А.В.

Корректор

Ампилогова Е.В.

Компьютерная вёрстка

Грибанов А.В.

Изд. Лиц. № 065259 от 30 июня 1997 г.

Подписано в печать 10.02.98. Формат 60 × 90 ¹/₈.

Печать офсетная. Бум. офсетная № 1.

Гарнитура Литературная. Усл. печ. л. 38.

Тираж 5000 экз. Заказ № 44.

Издательство «Интермедика».

194100, Санкт-Петербург, а/я 8.

E-mail: intmedic@mail.wplus.net

Отпечатано с готовых диапозитивов
в ордена Трудового Красного Знамени ГП «Техническая книга»
Комитета Российской Федерации по печати.
198005, Санкт-Петербург, Измайловский пр., 29.

ЯИ

1/8

29

Руб

60.00

Дорогие коллеги!

Издательство "Интермедика" готовит к печати следующую книгу монографии "Клиническая токсикология детей и подростков".

СОДЕРЖАНИЕ

Отравления препаратами, действующими на сердечно-сосудистую систему (бета-адреноблокаторами, сердечными гликозидами, блокаторами кальциевых каналов), клофелином, резерпином.

Отравления промышленными ядами: спиртами (острая интоксикация этанолом, отравления токсическими спиртами, отравления тетурамом и алкоголь-тетурамовые реакции. Осложнения со стороны нервной системы при алкогольной патологии), ацетоном.

Отравления ядами прожигающего действия (кислотами, щелочами, препаратами иода, фенолом и его производными, борной кислотой, перекисью водорода, марганцовокислым калием).

Отравление мышьяком и металлами (свинцом, препаратами лития, таллием, препаратами железа, препаратами ртути, металлической ртутью).

Отравления некоторыми бытовыми химикалиями (ФОС, паракватом, ХОС: четыреххлористым углеродом, трихлорэтиленом, окисью углерода, метгемоглобинообразователями, синильной кислотой, бромидами).

Отравления растениями: богульником болотным, безвременником осенним, колхицином, беленой черной, белладонной, белокрыльником, болиголовом крапчатым, борщевиком, бузиной черной, вехом ядовитым, вороним глазом, волчьим лыком, дурманом обыкновенным, куколом посевным, клещевинной, лавровишней, ландышем майским, лютиком едким, молочаем лозным, окопником, олеандром, паслен сладкогорьким, скополией карниолийской, черемичей лобеля, щавелем кислым.

Поллинозы. Отравления грибами.

Укусы пчел, змей, скорпионов, пауков.

Отравления витаминпрепаратами (Д, А, Е).

Отравления противомикробными средствами (левомецетином, аминогликозидными антибиотиками).

Токсическое действие некоторых антибиотиков на детей.

Отравления изониазидом, борной кислотой, противоглистными средствами, хингамином.

Принципы лабораторной химико-токсикологической диагностики при острых отравлениях. Химико-токсикологический анализ. Методы изолирования ядов из биоматериала. Методы обнаружения ядов, выделенных из биоматериала. Процедура химико-токсикологического анализа.

Химико-токсикологический анализ ряда токсикологически важных веществ (рассмотрено определение 96-ти наиболее распространенных наркотиков, лекарственных препаратов, ядов, химических веществ, в том числе: гашиша, героина, димедрола, дихлофоса, зоокумарина, клофелина, кодеина, кокаина, кофеина, крысида, Л.С.Д., морфина, ртути, стрихнина, цианидов, эфедрина и т.д.).

Определение этанола и ацетона. Определение патологических форм гемоглобина. Определение карбоксигемоглобина. Определение метгемоглобина.

Таблицы дозировки некоторых лекарственных препаратов у детей.

По вопросам приобретения монографии обращайтесь в издательство!



ЯЗЫКОУЧЕНИЕ И ПРАВО